

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年10月27日 (27.10.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/223025 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/088466

(22) 国际申请日: 2022年4月22日 (22.04.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110443582.0 2021年4月23日 (23.04.2021) CN
202110653169.7 2021年6月11日 (11.06.2021) CN
202110808316.3 2021年7月16日 (16.07.2021) CN
202110926676.3 2021年8月12日 (12.08.2021) CN
202210072358.X 2022年1月21日 (21.01.2022) CN

(71) 申请人: 上海翰森生物医药科技有限公司(SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。江苏豪森药业集团有限公司(JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 高鹏(GAO, Peng); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。曾蜜(ZENG, Mi); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。王少宝(WANG, Shaobao); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。俞文胜(YU, Wensheng); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东

长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟 (DavidW.Cheng), Beijing 100738 (CN)。

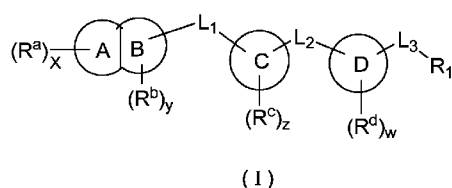
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVE INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 杂环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用



(1)

(57) Abstract: A heterocyclic derivative inhibitor and a preparation method therefor and an application thereof. Specifically, the present invention relates to a compound represented by general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition comprising said compound, and an application of same as an inhibitor for treatment of cancers, wherein substituents in general formula (I) are as defined in the description.

(57) 摘要: 一种杂环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用。特别地, 涉及通式(I)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物, 及其作为抑制剂在治疗癌症的用途, 其中通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2022/223025 A1

杂环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一种杂环类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

10 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly(ADP-ribose) polymerases, PARP)是真核细胞中催化蛋白 ADP 核糖基化的一个蛋白超家族,包括至少 17 种蛋白亚型。PARP 能催化底物烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD⁺裂解为烟酰胺和 ADP-核糖,并使其靶蛋白产生多聚 ADP-核糖基化。PARP 定位于细胞核内,是细胞 DNA 损伤修复的一种关键性酶。

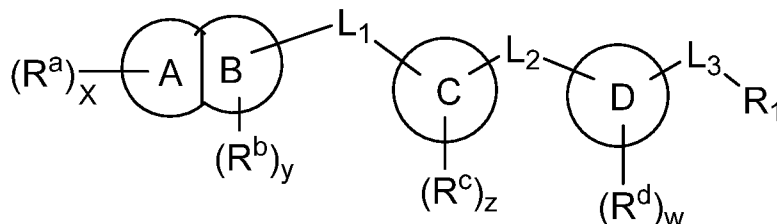
15 PARP1 是发现最早和研究最多的 PARP 亚型,包括三个主要的结构域,即 N 端的 DNA 结合区域(DBD),自身修饰区域(AMD)和 C 端的催化区域。PARP1 是 DNA 损伤修复过程中重要的功能蛋白,PARP1 作为 DNA 单链损伤的感应器,DNA 损伤可导致 PARP1 激活,并对其靶蛋白如组蛋白等进行多聚 ADP-核糖基化修饰,并招募相关修复蛋白促进 DNA 损伤修复。PARP1 对于正常细胞的基因组的稳定非常重要,但在肿瘤治疗中,PARP1 对放化疗破坏的肿瘤细胞 DNA 修复会拮抗放化疗产生的肿瘤杀伤效果,因此 PARP1 抑制剂可开发作为肿瘤放化疗的增敏剂。

20 乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)是一种重要的抑癌基因,主要有 BRCA1 和 BRCA2 两种亚型。BRCA 在 DNA 同源重组中修复双链断裂 DNA 过程中发挥重要作用,肿瘤细胞经常发生 BRCA 缺陷,使得双链断裂 DNA 损伤修复功能丧失,如果 PARP1 功能同时发生缺失或抑制,导致单链 DNA 损伤修复也缺失,最终会导致肿瘤细胞死亡,产生“合成致死”效应。因此,使用 PARP1 抑制剂阻断单链断裂 DNA 损伤修复功能,对 BRCA 缺陷肿瘤具有选择性杀伤效果。

30 PARP 抑制剂目前在肿瘤领域精准治疗方面取得了巨大成功,特别是针对 BRCA 突变或缺陷的肿瘤疗效突出。目前已上市的 PARP 抑制剂包括阿斯利康公司的 Olaparib (AZD2281)、Clovis 公司的 Rucaparib (CO-338)、Tesarco 公司的 Niraparib (MK-4827)和辉瑞公司的 Talazoparib(BMN-673),适应症主要是针对带有 BRCA 突变的卵巢癌和乳腺癌等,还有很多处于临床研究阶段的 PARP 抑制剂。PARP 家族中 PARP2 与 PARP1 的同源性最高,因此目前已上市或处于临床阶段的 PARP 抑制剂大多是非选择性 PARP 抑制剂,对 PARP1 和 PARP2 亚型都具有强效的抑制作用,研究表明 PARP2 在调节红细胞的生成中发挥重要作用,对 PARP2 的抑制与临床上 PARP 抑制剂的血液毒性如贫血等副作用密切相关。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其中通式(I)所示的化合物结构如下:



(I)

其中,环 A、环 B、环 C 和环 D 独立地选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代;

L_1 、 L_2 和 L_3 各自独立地选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n-}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}-$ 和 $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$;

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、

氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 和
5 $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{b1} 、 R_{b2} 和 R_{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{c1} 、 R_{c2} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、

$-(CH_2)_nS(O)_mR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、
 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，所
 述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、
 5 杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{d1} 、 R_{d2} 和 R_{d3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、
 烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、
 芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯
 基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

10 w、x、y 和 z 各自独立地为 1、2、3 或 4；

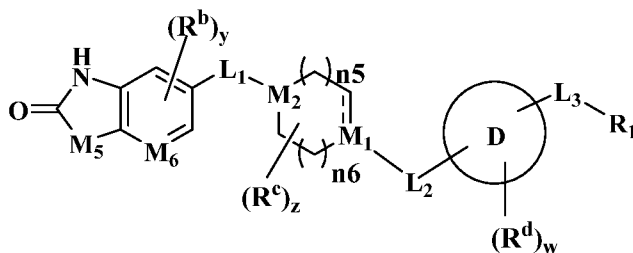
m 各自独立地为 0、1 或 2；

n 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；

p 各自独立地为 0 或 1；且

n1、n2、n3 和 n4 各自独立地为 0、1、2、3 或 4。

15 在本发明的某些实施方案中，所述化合物进一步如通式(III)所示：



(III)

其中，

\diagup 为单键或双键；

L_1 为键、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ ；

20 L_2 为键或 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ ；

L_3 选自键、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ 、
 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 或 $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n1}-$ ；

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、
 氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基或炔基；

25 或， R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 任意两个链接形成一个环烷基；

M_1 为 N、C 或 CR_2 ；

M_2 为 N 或 CR_3 ；

M_5 为 $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、
 $-CR_6R_7-O-$ 或 $-CR_6=N-$ ；

30 M_6 为 N 或 CR_{10} ；

R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

R_2 和 R_3 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被烷基取代的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；优选地， R_2 和 R_3 独立地为氢、氘、卤素、烷基或环烷基；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被烷基取代的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；优选地， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立地为氢、氘、卤素、氰基、烷基、炔基或环烷基；

或者， R_6 、 R_7 同相邻的碳原子相连形成环烷基，所述的环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

或者， R_6 、 R_8 同相邻的碳原子相连形成环烷基，所述的环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{b1} 、 R_{b2} 和 R_{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{c1} 、 R_{c2} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{d1} 、 R_{d2} 和 R_{d3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代； w 、 y 和 z 各自独立地为 1、2、3 或 4；

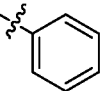
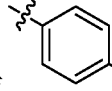
m 各自独立地为 0、1 或 2；

n 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；


$n1$ 和 $n2$ 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；

$n5$ 和 $n6$ 独立地为 0、1 或 2；

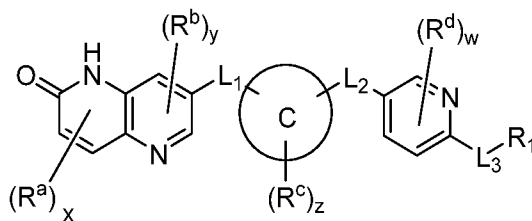
当 M_1 为 N， M_2 为 N 时，环 D 为非单环，且当环 D 为  时， R_1 不为氢；

当 M_2 为 N， M_1 为 CH，环 D 为  或  时， R_1 不为氢；

当 M_1 为 N, M_2 为 CH, 环 D 为  时, R_1 不为氢;

当  为双键, 且 M_1 为 C, M_2 为 N, 环 D 为苯基时, R_1 不为氢。

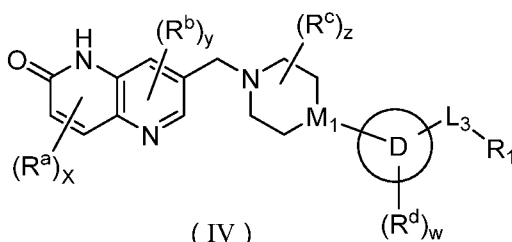
在本发明的某些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(II)所示的化合物:



5

(II)

在本发明的某些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物, 其为通式(IV)所示的化合物:



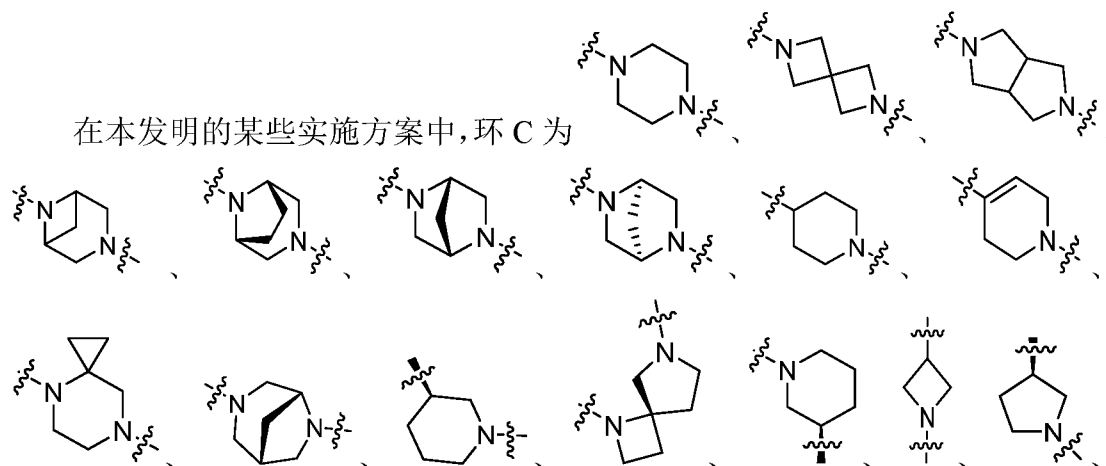
M_1 为 N 或 CR^a 。

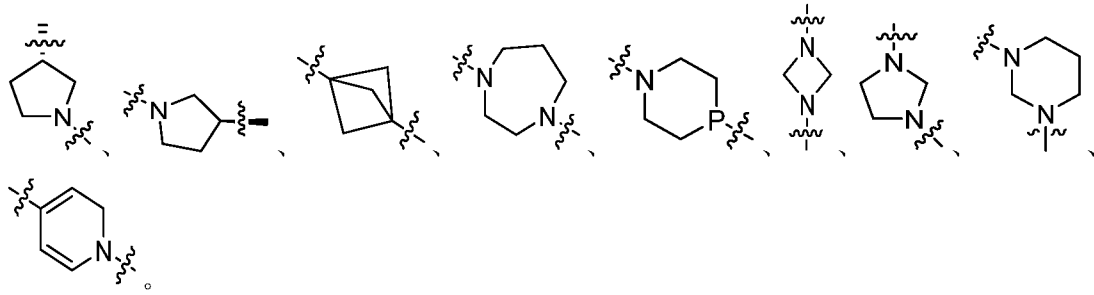
10

在本发明的某些实施方案中, 环 C 为 3-10 元杂环基, 优选地, 环 C 为 4-8 元杂环基; 所述的 3-10 元杂环基和 4-8 元杂环基中的杂原子独立地选自氮、氧和硫, 杂原子的个数独立地为 1、2 或 3; 优选地, 3-10 元杂环基和 4-8 元杂环基中的环独立地为单环、桥环、螺环或并环。

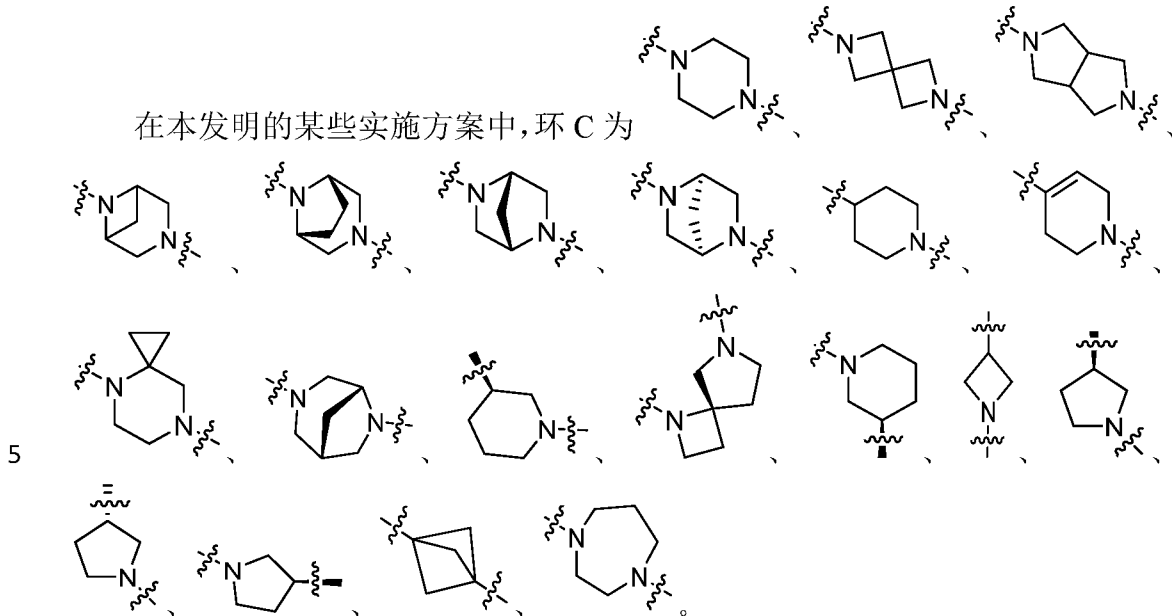
在本发明的某些实施方案中, 环 C 为

15

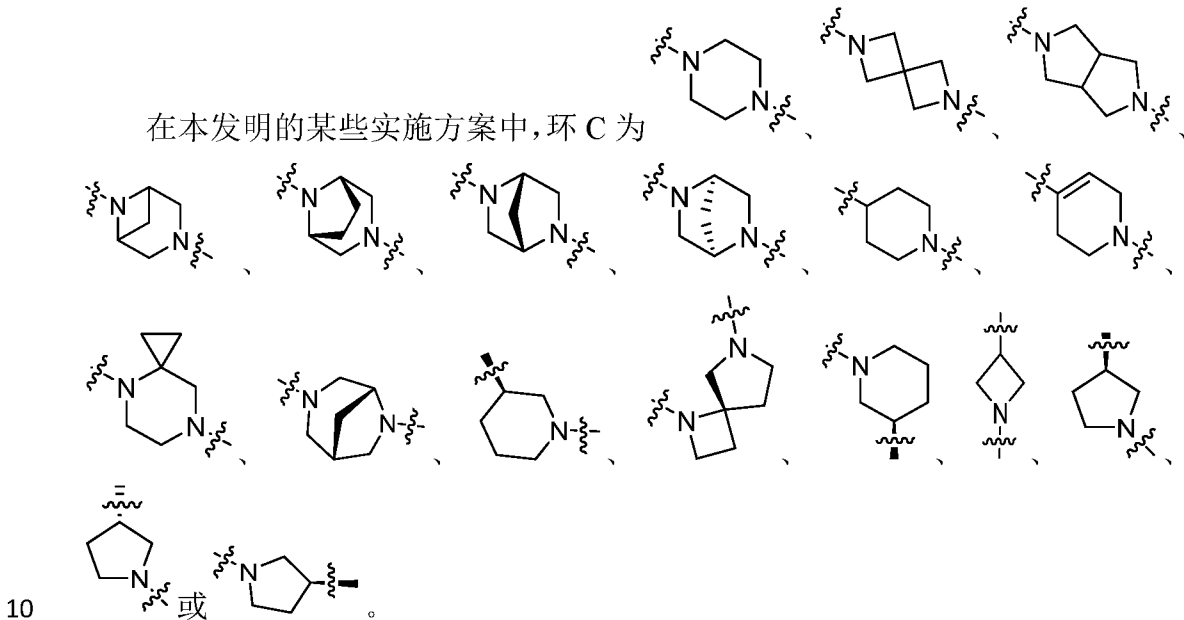




在本发明的某些实施方案中,环 C 为



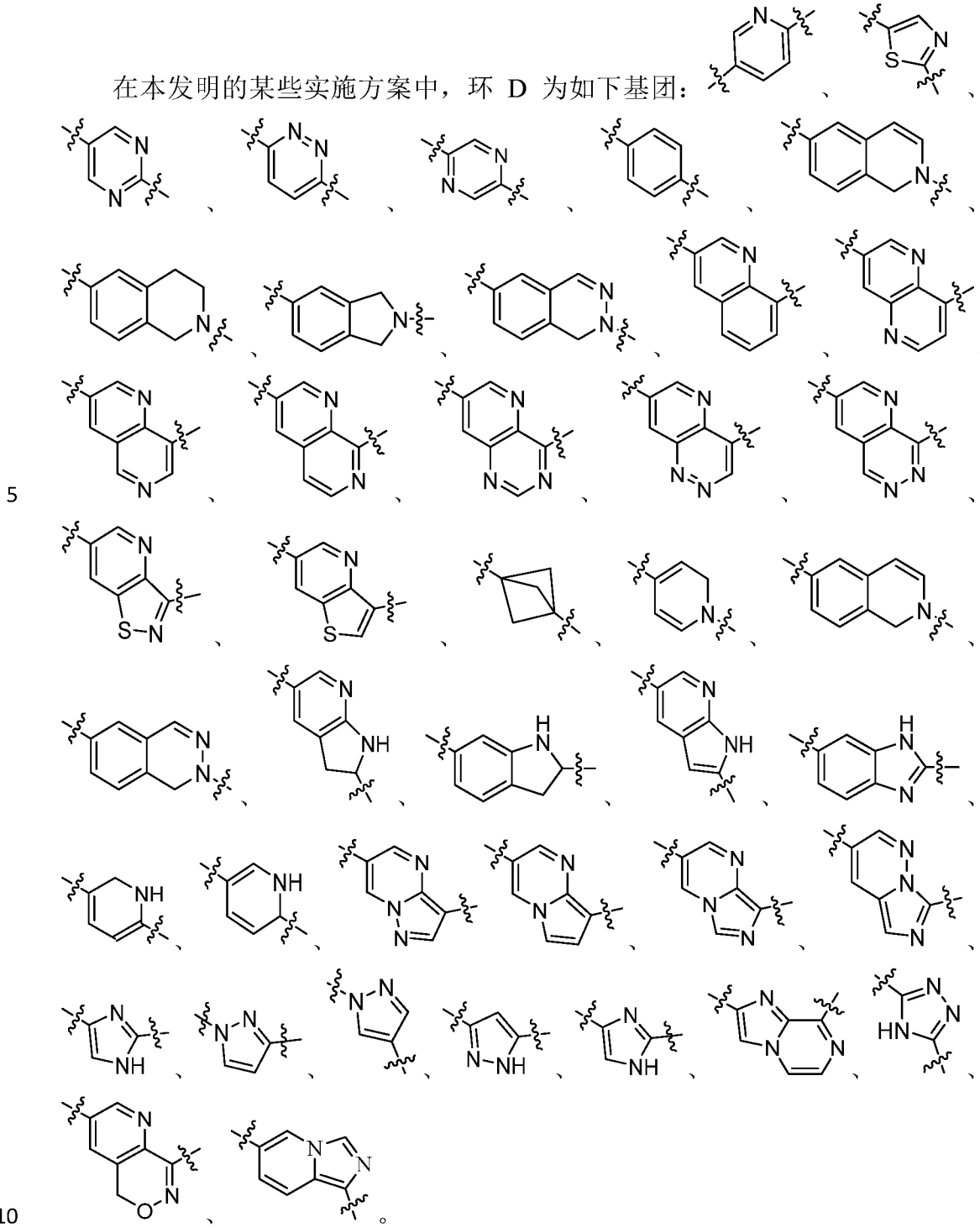
在本发明的某些实施方案中,环 C 为



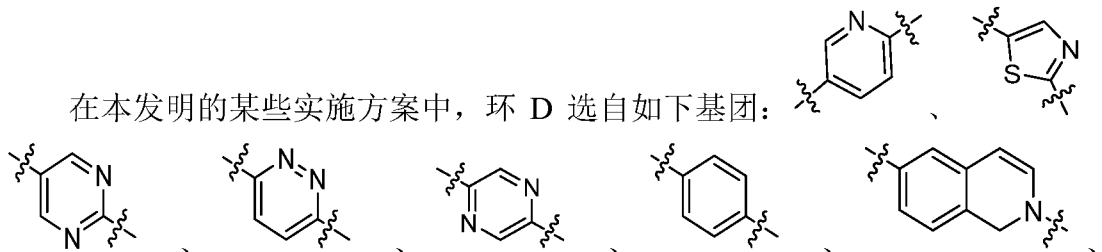
在本发明的某些实施方案中,环 D 为 6-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 更优选地, 环 D 为 5 元杂芳环、6 元杂芳环、苯环、5 元杂芳环并 6 元杂芳环、6 元杂芳环并 6 元杂芳环、6 元杂芳环并 6 元杂环、6 元杂芳环并 5 元杂环、苯环并 5 元杂环、苯环并 6 元杂芳环、苯环并 6 元杂环; 其中 3-14 元杂环基、6-10 元杂环基、5-10 元杂芳基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、

氧和硫，杂原子的个数独立地为 1、2 或 3。

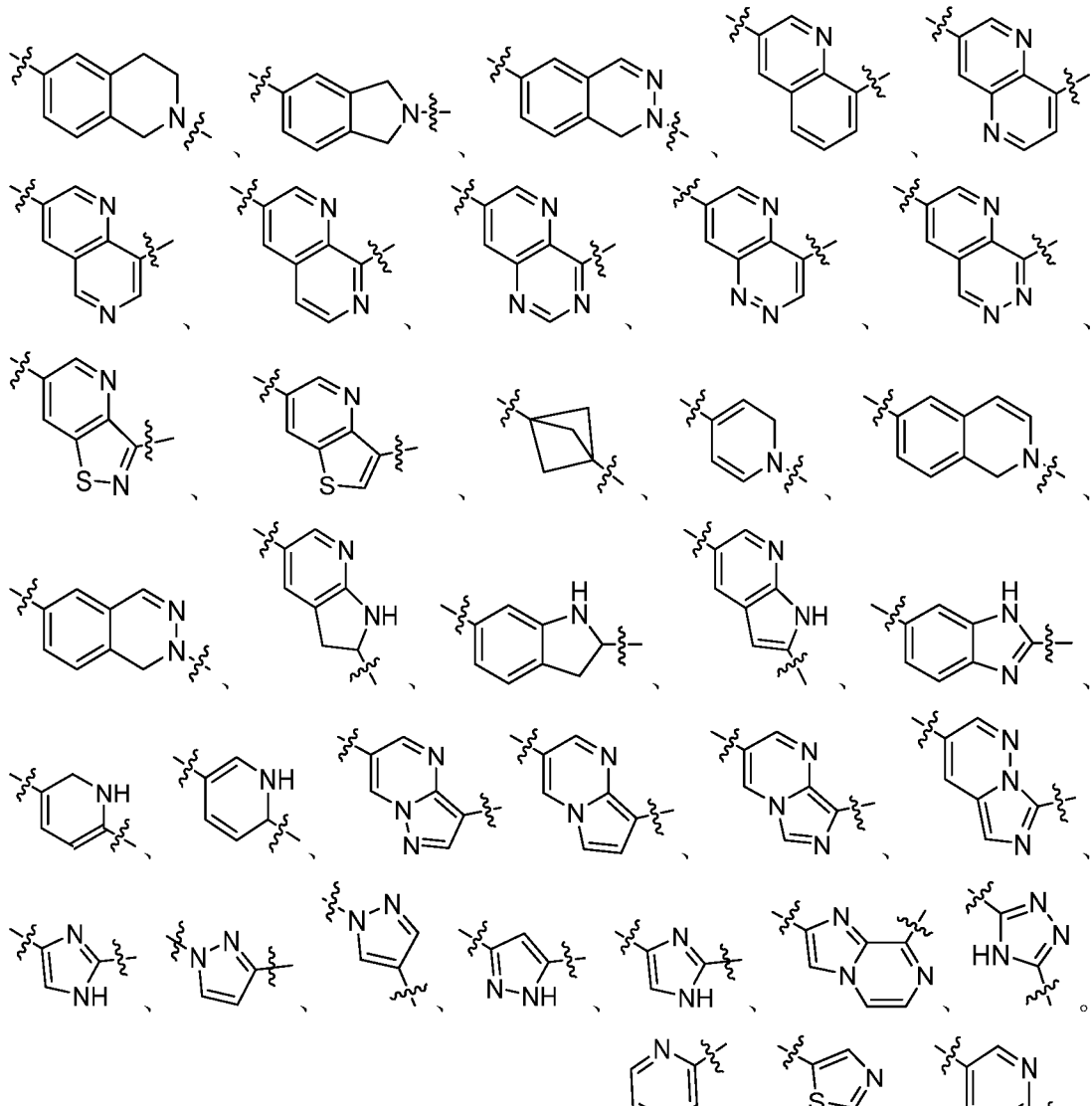
在本发明的某些实施方案中，环 D 为如下基团：



在本发明的某些实施方案中，环 D 选自如下基团：

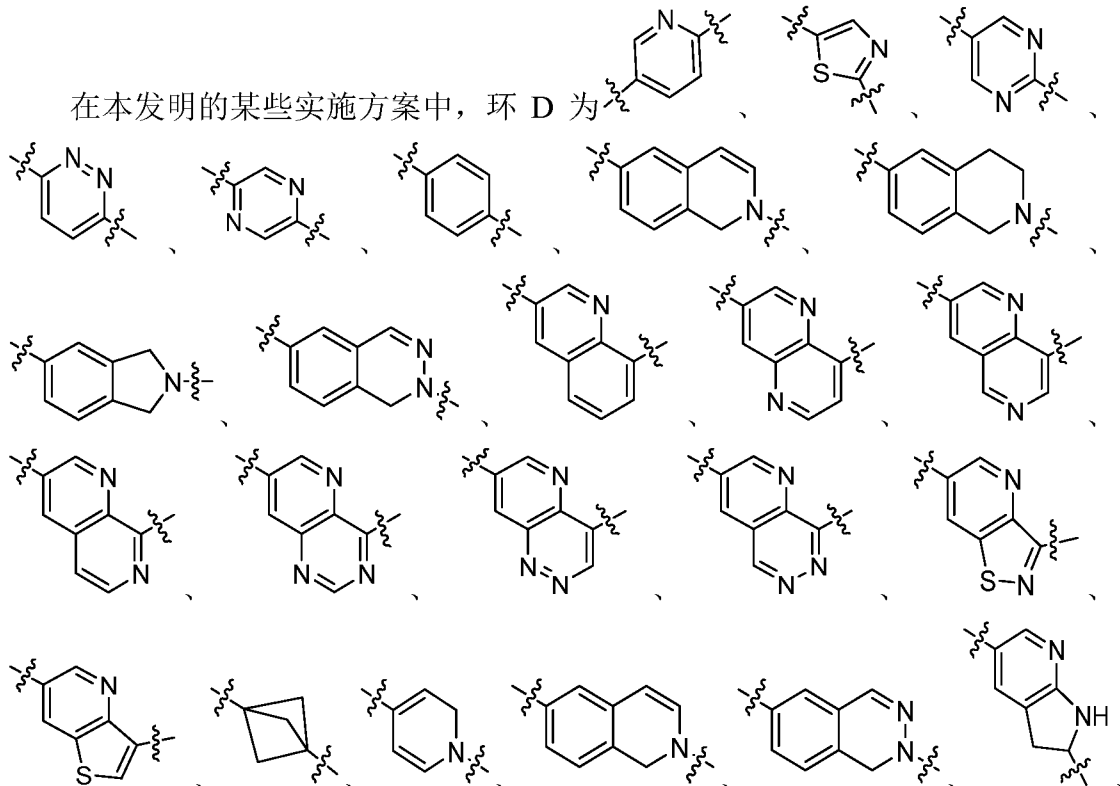


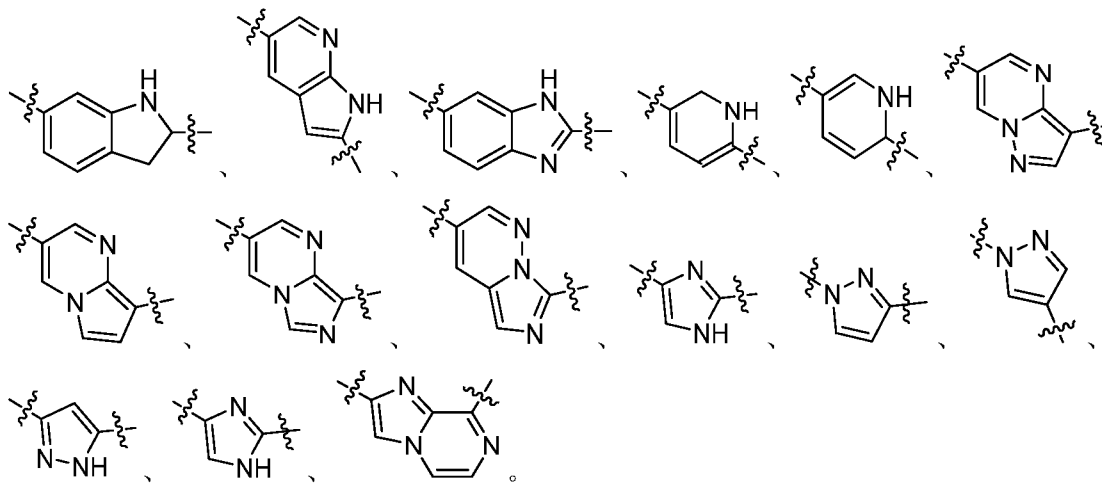
5



在本发明的某些实施方案中，环 D 为

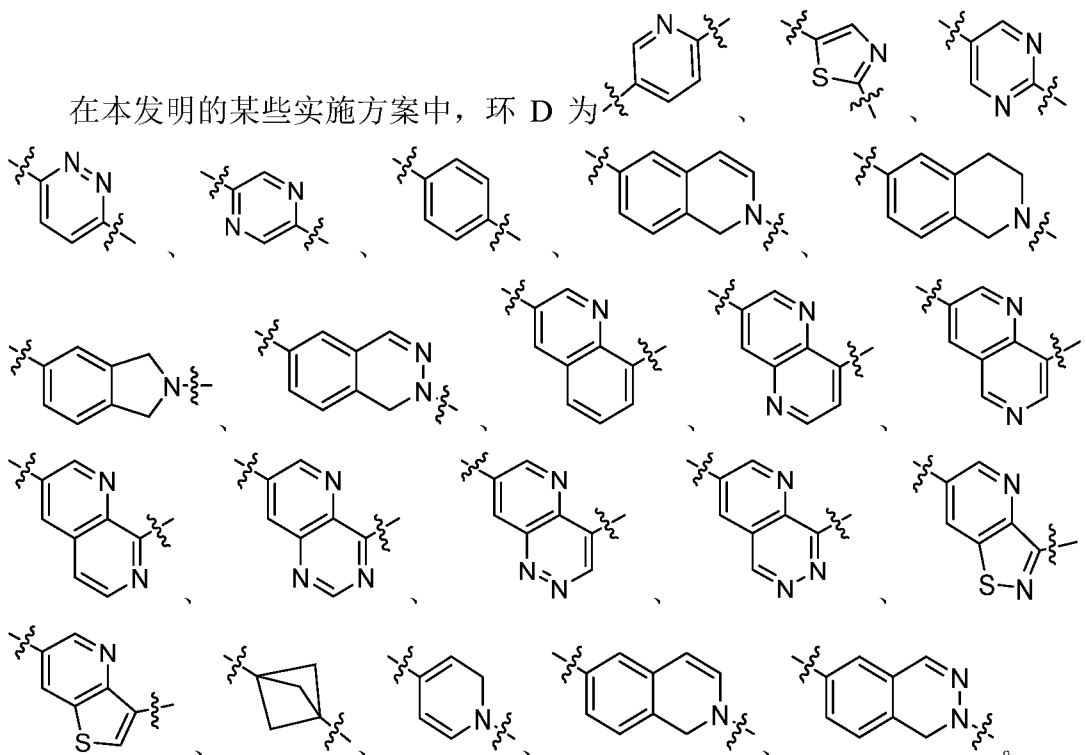
10





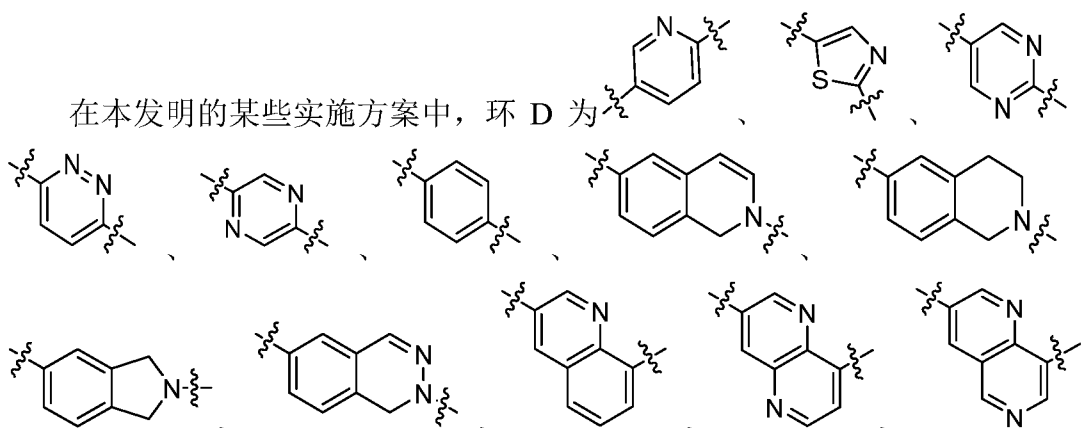
在本发明的某些实施方案中，环 D 为

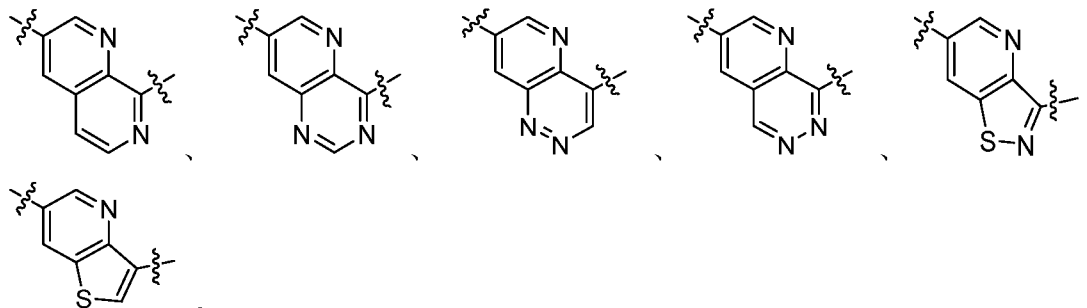
5



10

在本发明的某些实施方案中，环 D 为

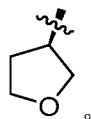




在本发明的某些实施方案中， R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被任选的被羟基、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的某些实施方案中， R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被任选的被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的某些实施方案中， R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-OC(R_{44}R_{55})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-NR_{44}(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{44}R_{55}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{44}R_{55}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{44}C(O)R_{66}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{44}S(O)_{m1}R_{66}$ ，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷



在本发明的某些实施方案中， R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基，任选地可以进一步被羟基、硝基、巯基、氧代、氰基、卤素、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、3-12元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基，任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、 C_{1-3} 烷基和3-6元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝

基、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中，R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基。

10 在本发明的某些实施方案中，R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基。

在本发明的某些实施方案中，R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基。

15 在本发明的某些实施方案中，R^a 独立地选自氢、乙基、氧代、环丙基、甲基、甲氧基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基或氰基。

在本发明的某些实施方案中，R^a 独立地选自氢、乙基、氧代、环丙基、甲基、甲氧基、乙炔基、三氟甲基或氰基。

在本发明的某些实施方案中，R^a 独立地选自氢、乙基、氧代、环丙基、甲基、三氟甲基或氰基。

20 在本发明的某些实施方案中，R^a 独立地选自氢、乙基、氧代、环丙基和甲基。
在本发明的某些实施方案中，x 为 1、2 或 3。

在本发明的某些实施方案中，R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、
25 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 和 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，
30 任选地可以进一步被羟基、硝基、巯基、氧代、氰基、卤素、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中，R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12

元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b1}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b3}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 和 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，所
 5 述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，
 任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个
 取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、
 10 巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、
 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10
 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b1}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b3}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、
 15 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 和 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，所
 述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、
 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，
 任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-3} 烷基和 3-6 元杂环基中的一个或多
 个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R_{b1} 、 R_{b2} 和 R_{b3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝
 20 基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6}
 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12}
 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、
 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、
 25 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基
 和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、
 巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在本发明的某些实施方案中， R^b 独立地选自氢、F、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、甲基、环
 30 丙基。

在本发明的某些实施方案中，y 为 1。

在本发明的某些实施方案中， R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯
 基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12
 35 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、
 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代
 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷
 基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基，任选地可以进一步被羟基、硝
 基、巯基、氧代、氰基、卤素、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、氨
 基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10
 元杂芳基、3-12元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯
 基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12
 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、
 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代
 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷
 基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基，任选地可以进一步被羟基、卤
 素、氨基、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯
 基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、
 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10
 元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、
 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代
 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷
 基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，任选地可以进一步被被羟基、卤
 素、氨基、 C_{1-3} 烷基和3-6元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R_{c1} 、 R_{c2} 和 R_{c3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝
 基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6}
 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12}
 芳基或5-12元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、
 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、
 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基，任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基
 和3-12元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中， R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯
 基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3}

卤代烷基、C₃₋₆环烷基。

在本发明的某些实施方案中，R^c独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₃₋₆环烷基。

在本发明的某些实施方案中，R^c独立地选自氢、氘、F、氯、羟基、甲基、
5 甲氧基、氧代和氰基。

在本发明的某些实施方案中，R^c独立地选自氢、氘、F、羟基、甲基、甲氧基、氧代和氰基。

在本发明的某些实施方案中，R^c独立地选自氢、F、羟基、甲基、甲氧基、氧代和氰基。

10 在本发明的某些实施方案中，R^c独立地选自氢、F、甲基、氧代和氰基。

在本发明的某些实施方案中，R^c独立地选自氢、F、甲基和氧代。

在本发明的某些实施方案中，z为1或2。

在本发明的某些实施方案中，R^d独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、
15 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、
-(CH₂)_nR_{d1}、-(CH₂)_nOR_{d1}、-(CH₂)_nC(O)R_{d1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{d1}、
-(CH₂)_nS(O)_m R_{c1}、-(CH₂)_nNR_{d2}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}、
-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}、
-(CH₂)_nC(O)NR_{d2}(CH₂)_{n1}R_{d3}、-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}，所
20 述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、
C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基，
任选地可以进一步被羟基、硝基、巯基、氧代、氰基、卤素、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆
卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈
环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、3-12元杂环基中的一个或多个取代基取代。

25 在本发明的某些实施方案中，R^d独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、
C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12
元杂芳基、-(CH₂)_nR_{d1}、-(CH₂)_nOR_{d1}、-(CH₂)_nC(O)R_{d1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{d1}、
-(CH₂)_nS(O)_m R_{c1}、-(CH₂)_nNR_{d2}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}、
30 -(CH₂)_nNR_{d2}C(O)(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}、
-(CH₂)_nC(O)NR_{d2}(CH₂)_{n1}R_{d3}、-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}，所
述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、
C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基，
35 任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆烷基和3-12元杂环基中的一个或多
个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中，R^d独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、

巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、
 C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10
 元杂芳基、-(CH₂)_nR_{d1}、-(CH₂)_nOR_{d1}、-(CH₂)_nC(O)R_{d1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{d1}、
 -(CH₂)_nS(O)_m R_{c1}、-(CH₂)_nNR_{d2}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}、
 5 -(CH₂)_nNR_{d2}C(O)(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}、
 -(CH₂)_nC(O)NR_{d2}(CH₂)_{n1}R_{d3}、-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}，所
 述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、
 C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，
 任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₃ 烷基和 3-6 元杂环基中的一个或
 10 多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中，R_{d1}、R_{d2} 和 R_{d3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝
 基、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆
 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂
 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、
 15 C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、
 C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基
 和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基取代。

在本发明的某些实施方案中，R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、
 巯基、氧代、氰基、任选地被 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃
 20 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基。

在本发明的某些实施方案中，R^d 独立地选自氢、氘、环丙基、异丙基、氰
 基、F、Cl、甲基、-CD₃、-NHCH₃、-NHCD₃、甲氧基和氧代。

在本发明的某些实施方案中，R^d 独立地选自氢、环丙基、氰基、F、Cl、甲
 基、-NHCH₃、甲氧基和氧代。

25 在本发明的某些实施方案中，R^d 独立地选自氢、环丙基、氰基、F、甲基、
 -NHCH₃、甲氧基和氧代。

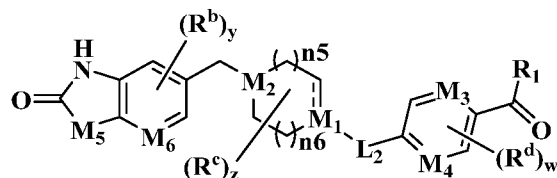
在本发明的某些实施方案中，R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、
 巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基。

30 在本发明的某些实施方案中，R^d 独立地选自氢、环丙基、氰基、F、甲基、
 甲氧基和氧代。

在本发明的某些实施方案中，w 为 1 或 2。

在本发明的某些实施方案中，w 为 1。

在本发明的某些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物为通式(VII)所示
 的化合物：



(VII)

其中，

L_2 为键或 O；

\diagup 为单键或双键；

5 M_1 为 C 或 CR_2 ；

M_2 为 N 或 CR_3 ；

M_3 为 N 或 CR_4 ；

M_4 为 N 或 CR_5 ；

10 M_5 为 $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、
 $-CR_6R_7-O-$ 或 $-CR_6=N-$ ；

M_6 为 N 或 CR_{10} ；

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 或
 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ ；

15 R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}
 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂
 芳基；

20 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、
 巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤
 代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂
 环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为氢、氘、
 卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

25 R^b 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷
 基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基
 取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

R^d 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷
 基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

30 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、
 羟基、巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、

C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地，R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 独立地为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基；

或者，R₆、R₇ 同相邻的碳原子相连形成 C₃₋₆ 环烷基，所述的 C₃₋₆ 环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

或者，R₆、R₈ 同相邻的碳原子相连形成 C₃₋₆ 环烷基，所述的 C₃₋₆ 环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

n₅ 和 n₆ 独立地为 0、1 或 2；

w 为 1 或 2，

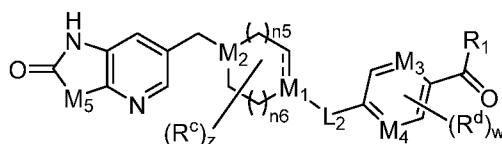
10 y 为 1 或 2，

z 为 1 或 2，且

n 为 0、1、2 或 3。

在本发明的某些实施方案中，M₆ 为 N 或 C-CN。

在本发明的某些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(VI) 15 所示的化合物：



(VI)

其中，

L₂ 为键或 O；

⧸为单键或双键；

20 M₁ 为 C 或 CR₂；

M₂ 为 N 或 CR₃；

M₃ 为 N 或 CR₄；

M₄ 为 N 或 CR₅；

25 M₅ 为 -CR₆R₇-、-CR₆R₇-CR₈R₉-、-CR₆=CR₈-、-CR₆R₇-NR₈-、-NR₈-C(=O)-、-CR₆R₇-O-或 -CR₆=N-；

R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_nR₁₁、-(CH₂)_nOR₁₁、-(CH₂)_nC(O)R₁₁、-(CH₂)_nC(O)OR₁₁、-(CH₂)_nNR₂₂R₃₃ 或 -(CH₂)_nNR₂₂C(O)OR₃₃；

30 R₁₁、R₂₂ 和 R₃₃ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；

R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

R^d 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

或者， R_6 、 R_7 同相邻的碳原子相连形成 C_{3-6} 环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

或者， R_6 、 R_8 同相邻的碳原子相连形成 C_{3-6} 环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

n_5 和 n_6 独立地为 0、1 或 2；

w 为 1 或 2；

z 为 1 或 2，且

n 为 0、1、2 或 3。

在本发明的某些实施方案中， M_3 为 N、CH 或 CF。

在本发明的某些实施方案中， M_1 为 CH 或 C。

在本发明的某些实施方案中， M_1 为 CH 或 CD。

在本发明的某些实施方案中， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立地为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基、丙炔基或环丙基；或者， R_6 、 R_7 同相邻的碳原子相连形成环丙基；或者， R_6 、 R_8 同相邻的碳原子相连形成环丙基。

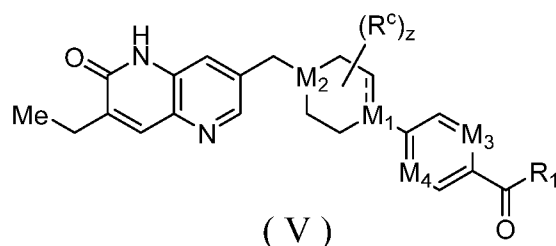
在本发明的某些实施方案中， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立地为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基或环丙基；或者， R_6 、 R_7 同相邻的碳原子相连形成环丙基；或者， R_6 、 R_8 同相邻的碳原子相连形成环丙基。

在本发明的某些实施方案中， R_1 为 $-NHCH_3$ 或 $-NH$ -环丙基。

在本发明的某些实施方案中， R^d 为氢、氟、氯或环丙基。

在本发明的某些实施方案中， R^d 为氢或环丙基。

在本发明的某些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(V)所示的化合物：



其中， \diagup 为单键或双键；

M_1 为 C 或 CR_2 ；

M_2 为 N 或 CR_3 ；

5 M_3 为 N 或 CR_4 ；

M_4 为 N 或 CR_5 ；

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ ；

10 或者， R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基；优选地， R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-10 元杂环基；更优选地， R_1 选自氢、氘、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或含 1-3 个氧、氮或硫原子的 3-8 元杂环基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基和含 1-3 个氧、氮或硫原子的 3-8 元杂环基，任选地可以进一步被取代；

15 R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

20 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

30 z 为 1 或 2，且

n 为 0、1、2 或 3。

在本发明的某些实施方案中， M_1 为 C 或 CH。

在本发明的某些实施方案中， M_2 为 CH。

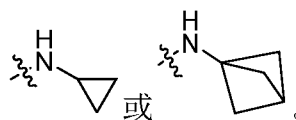
在本发明的某些实施方案中， M_4 为 CH。

在本发明的某些实施方案中， M_3 为 N 或 CF。

- 5 在本发明的某些实施方案中， R_1 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 。

- 10 在本发明的某些实施方案中， R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基。

在本发明的某些实施方案中， R_1 为 $-NHCH_3$ 、



在本发明的某些实施方案中，通式(V)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中：

- 15 \diagup 为双键；

M_1 为 C；

M_2 为 N 或 CH；

M_3 为 N 或 CH；

M_4 为 N 或 CH；

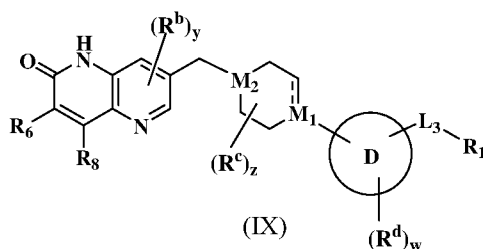
- 20 R_1 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-NR_{22}R_{33}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ ；

R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基；

- 25 R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-3} 环烷基；

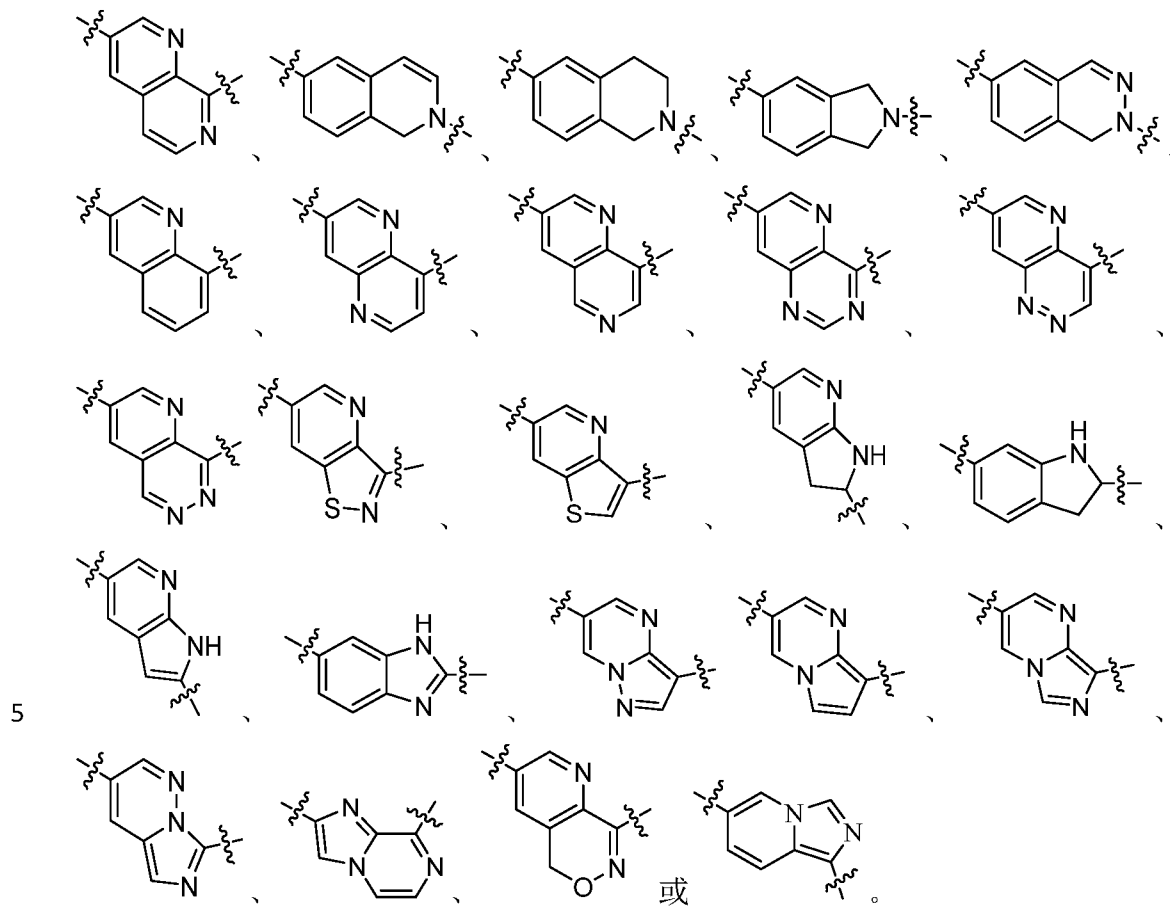
z 为 1 或 2。

在本发明的某些实施方案中，所述化合物进一步如通式(IX)所示：

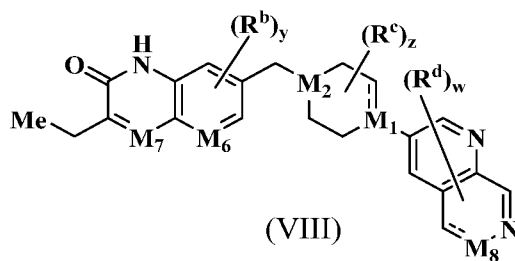


- 30 其中，环 D 为 9-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 9-10 元杂芳基；优选为 6 元杂芳

环并 6 元杂芳环、6 元杂芳环并 6 元杂环或 6 元杂芳环并 5 元杂环；更优选为



在本发明的某些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(VIII)所示的化合物：



10 其中，

==代表单键或双键；

M₁ 为 N、C 或 CR₂；

M₂ 为 N 或 CR₃；

M₆ 为 N 或 CR₁₀；

15 M₇ 为 CR₁₂ 或 N；

M₈ 为 CR₁₃ 或 O； 优选地， ==M₈ 为 ==CR₁₃ 或 -O；

R₂、R₃、R₁₀、R₁₂ 和 R₁₃ 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆

氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地，R₂、R₃、R₁₀、R₁₂ 和 R₁₃ 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、
5 任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

R^b 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基；
优选为氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

10 R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基；
优选为氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

15 R^d 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基；
优选为氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

w、y 和 z 各自独立地为 1、2、3 或 4。

在通式(VIII)中，=M₁ 优选为=C 或-N。

20 在通式(VIII)中，M₂ 优选为 CH。

在通式(VIII)中，M₆ 优选为 N 或 CH。

在通式(VIII)中，M₇ 优选为 CH 或 N。

在通式(VIII)中，=M₈ 优选为=CH 或-O；

在通式(VIII)中，R^b 优选为氢、氘或 F。

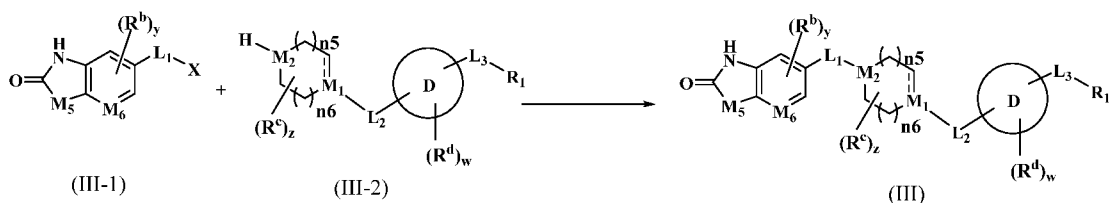
25 在通式(VIII)中，R^c 优选为氢。

在通式(VIII)中，R^d 优选为氢、氘、F、Cl、甲基、-CD₃、-NHCH₃。

在通式(VIII)中，w 优选为 1 或 2。

在通式(VIII)中，y 优选为 1。

30 本发明还提供一种所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其中：所述化合物如通式(III)所示，将如通式(III-1)所示的化合物和如通式(III-2)所示的化合物进行如下所述的反应即可，

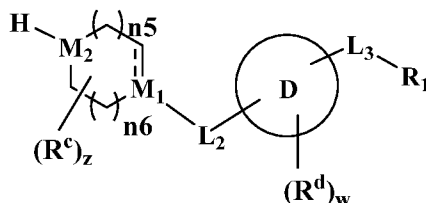


其中，X 为卤素，优选为氟、氯、溴或碘；

优选地，所述反应在碱和催化剂的条件下进行；所述的碱优选为 DIPEA；所述的催化剂优选为碘化钾；

5 //、M₁、M₂、M₅、M₆、R^b、R^c、R^d、L₁、L₂、L₃、R₁、环 D、n₅、n₆、y、z 和 w 同前所述。

本发明还提供了一种如通式(III-2)所示的化合物，



(III-2)

其中，//、M₁、M₂、R^c、R^d、L₂、L₃、R₁、环 D、n₅、n₆、z 和 w 同前所述。

10 本发明进一步涉及一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的任一所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

15 本发明进一步涉及任一所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 PARP 抑制剂药物中的应用；其中所述的 PARP 优选为 PARP1。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗癌症、缺血性疾病或神经退行性疾病的药物中的应用，其中所述癌症优选选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃癌、结直肠癌、胃肠癌和肺癌。

20 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物治疗癌症、缺血性疾病或神经退行性疾病的方法。

25 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗缺血性疾病、神经退行性疾病、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠癌或肺癌的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。优选地，胃肠癌选自胃癌和结直肠癌。

本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与PARP激酶功能障碍有关的状况。PARP优选为PARP1或PARP2。

30 本发明还涉及治疗哺乳动物中的癌症病症的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

在本发明的某些实施方案中，本方法涉及诸如癌症、缺血性疾病或神经退行性疾病等病症的治疗。

在本发明的某些实施方案中，本方法涉及乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃肠癌或肺癌的治疗；优选地，胃肠癌选自胃癌和结直肠癌。

5 在本发明的某些实施方案中，本方法涉及卵巢癌或乳腺癌的治疗。

在本发明的某些实施方案中，所述的癌症为乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌。

发明的详细说明

10 除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

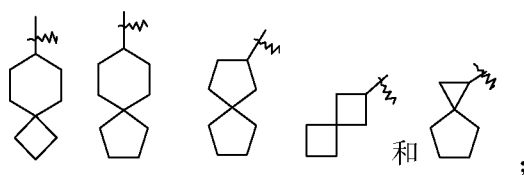
术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、
15 2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、
20 正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例
25 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，
30 当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和
35 羟基取代的烷基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH₂-、

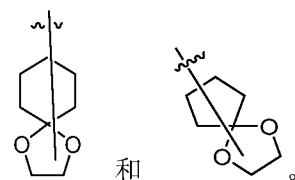
“亚乙基”指 $-(CH_2)_2-$ 、“亚丙基”指 $-(CH_2)_3-$ 、“亚丁基”指 $-(CH_2)_4-$ 等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、
5 烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、
10 稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

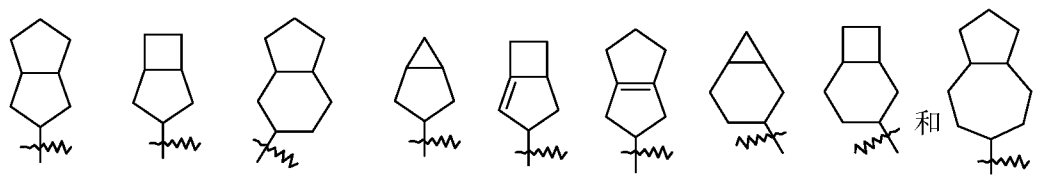
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。
15 更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：

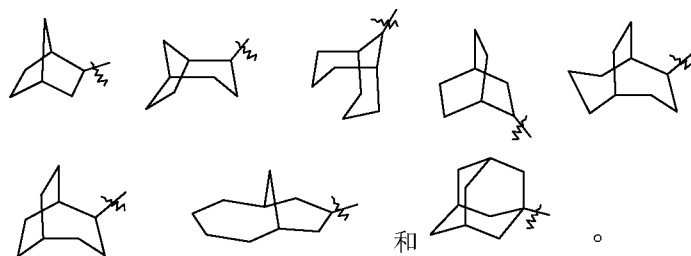


术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三
25 环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的

全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



5

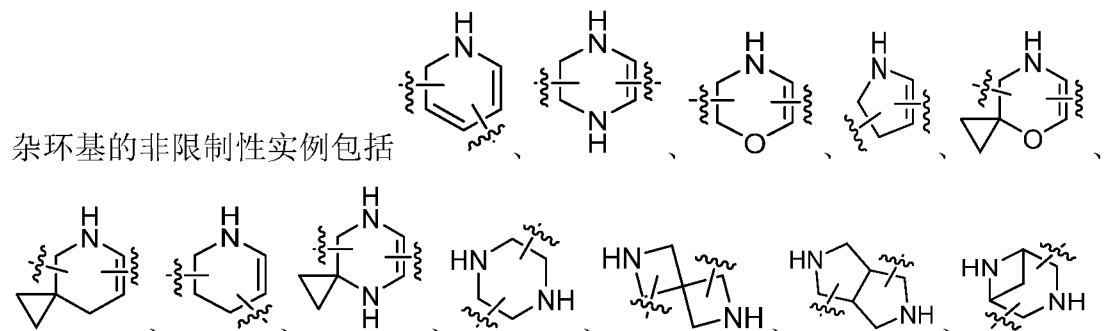
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、

10 巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

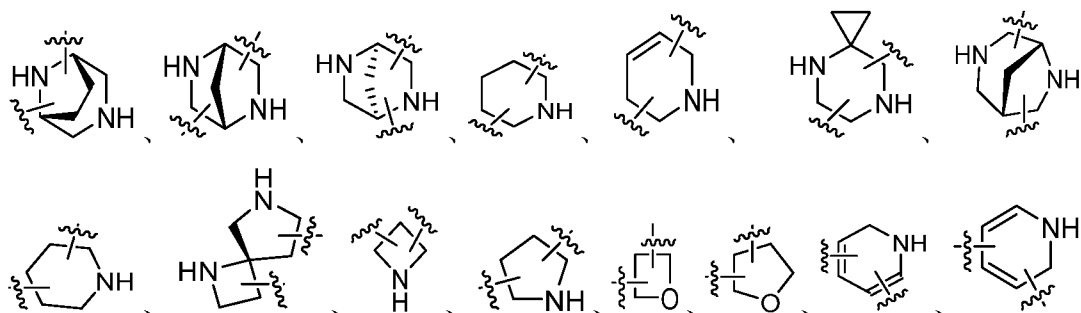
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳；其中所述

15 的环原子可以进一步为硼或 $P(O)_p$ (其中 p 是整数 0 至 2)。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，优选四氢呋喃基、吡唑烷基、

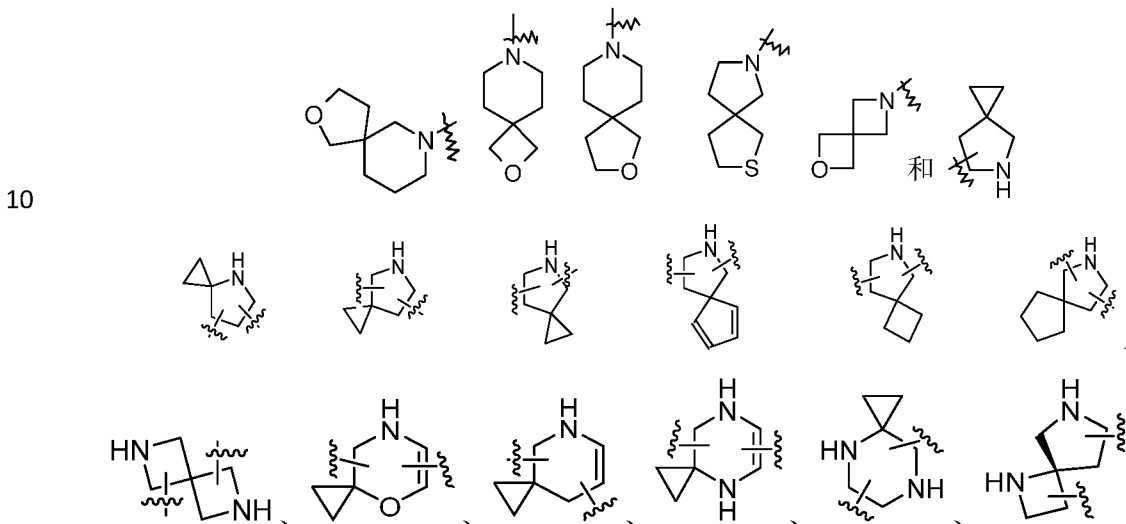
20 吗啉基、哌嗪基和吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。



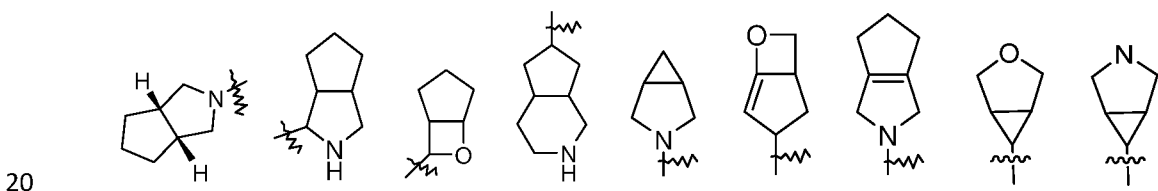
25

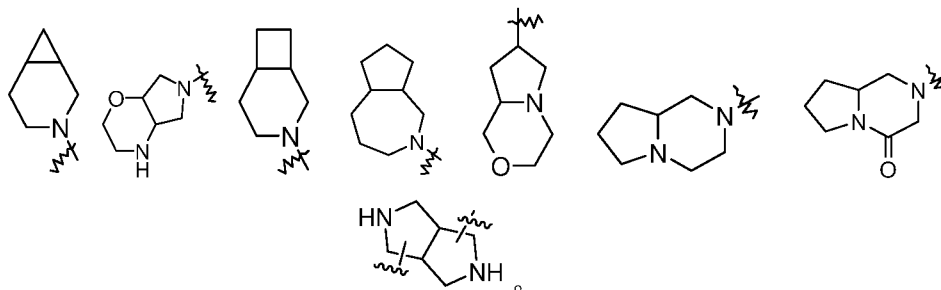


术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：

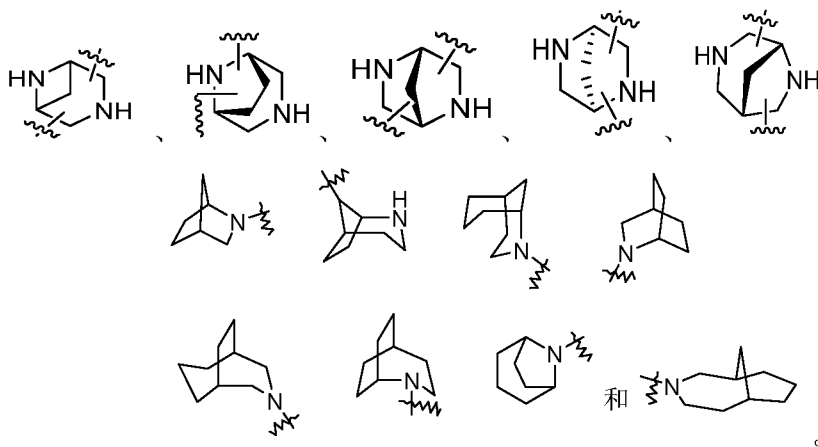


术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



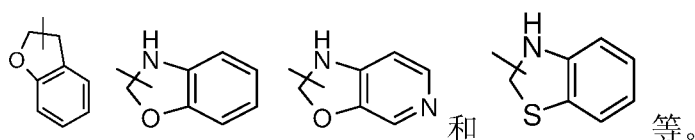


术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



10

所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

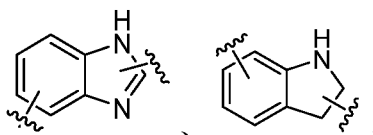


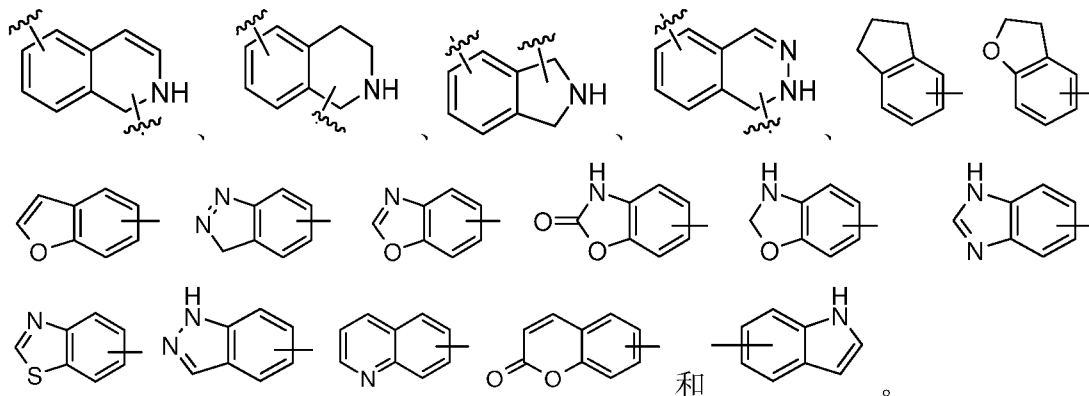
15

杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

20

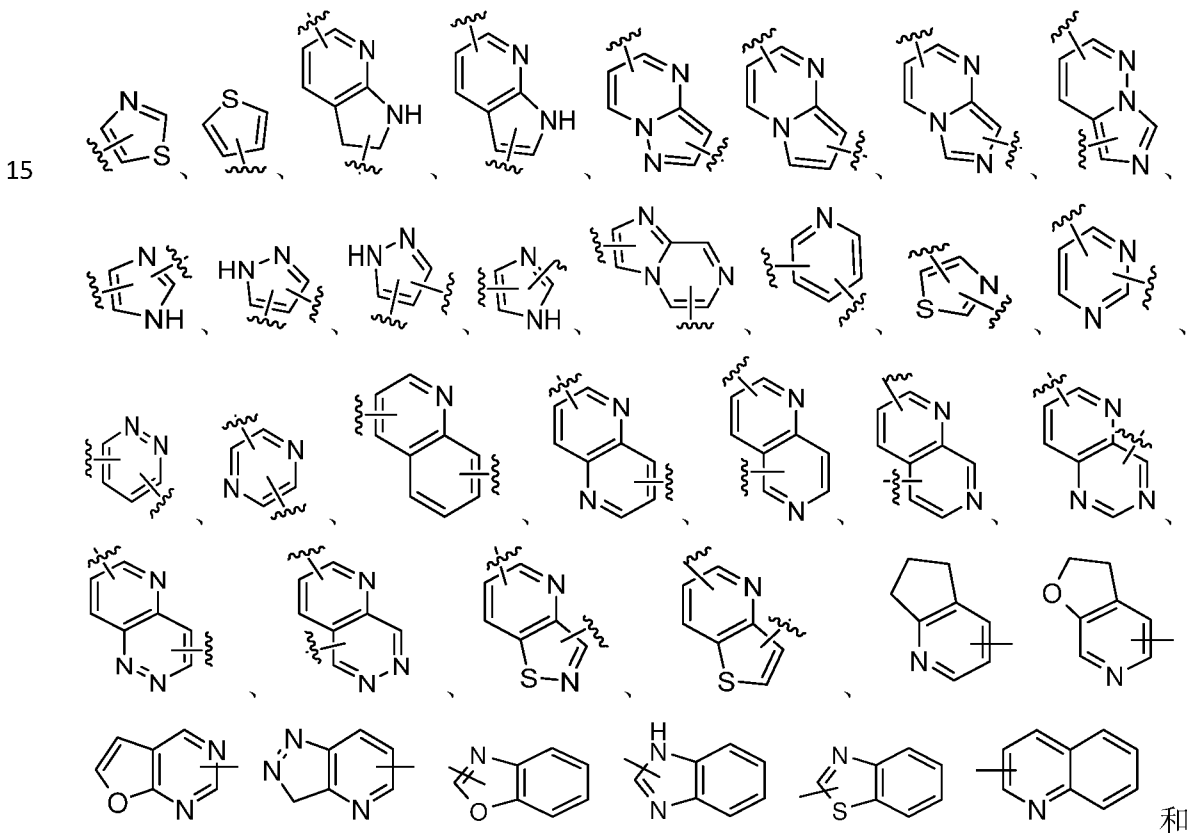
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

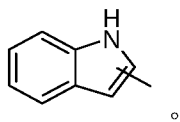




芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下
 5 基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，更优选为 5 元或 6 元，例
 10 如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和嘧啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯基，其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指(C \equiv C-)，其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指N、N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

5 “DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“DIPEA”指 N, N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

10 “Pd₂(dba)₃”指 三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

15 “MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

“NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

20

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

25

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

30

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

35

“药学上可接受盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全

性和有效性，且具有应有的生物活性。

附图说明

- 图 1 实施例 1 在 MDA-MB-436 模型中单次给药 24h 内对 PAR 的抑制；
5 图 2 实施例 1 在 MDA-MB-436 模型中单次给药 24-72h 内对 PAR 的抑制。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

- 10 本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6)，氘代甲醇 (CD₃OD) 和氘代氯仿 (CDCl₃)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

- 液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的
15 测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱) 和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪 (Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

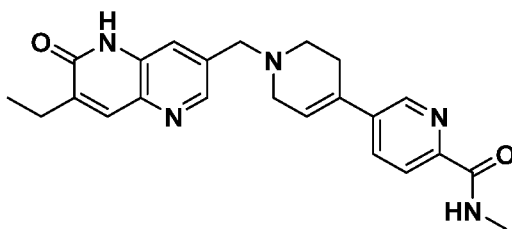
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

- 20 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

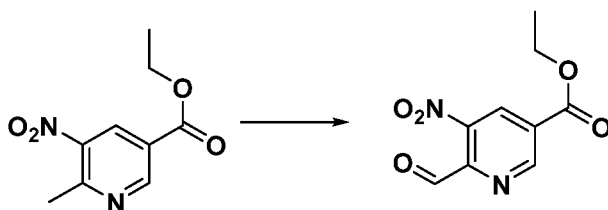
在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

- 25 实施例 1

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-
联吡啶]-6-甲酰胺



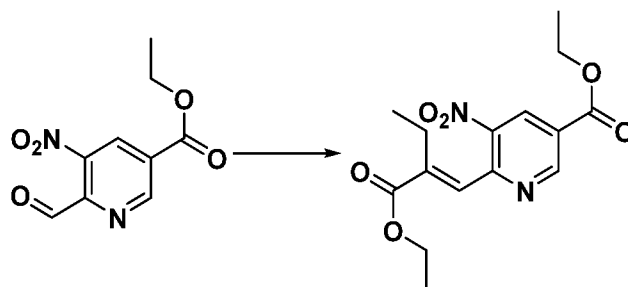
- 30 第一步： 乙基 6-甲酰基-5-硝基尼古丁酸酯的制备



- 往乙基 6-甲基-5-硝基尼古丁酸酯 (5.0 g, 23.8 mmol) 的 1, 4-二氧六环溶液 (25 mL) 中加入二氧化硒 (3.96 g, 35.68 mmol), 加热至 110°C 下搅拌 20 小时, 反应冷却至室温后, 硅藻土减压过滤, 过滤后减压浓缩有机溶剂, 柱层析分离得到棕色油状化合物乙基 6-甲酰基-5-硝基尼古丁酸酯 (4.8 g, 90%)。

MS m/z (ES^+): 224.1 $[M]^+$.

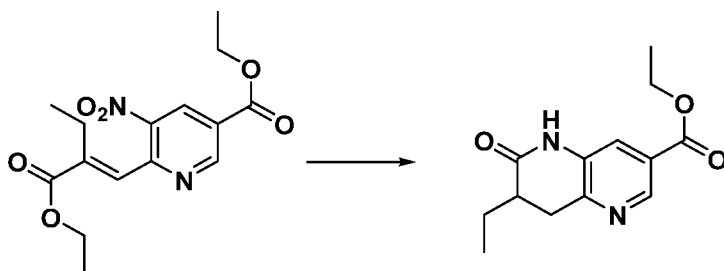
第二步: 乙基 (E)-6-(2-(乙酯基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸酯 的制备



- 冰浴下, 往 NaH (60 wt%, 2.0 g, 50.6 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中, 缓慢滴加三乙基 2-磷羧基丁酸酯 (12.8 g, 50.6 mmol), 然后在冰浴下搅拌 0.5 小时, 再升至室温搅拌 0.5 小时, 接着加热至 40°C, 搅拌 10 分钟。反应冷却至 -78°C, 缓慢滴加乙基 6-甲酰基-5-硝基尼古丁酸酯 (4.8 g, 21 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 然后在 -78°C 下搅拌 1 小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机溶剂, 柱层析分离得到标题化合物乙基 (E)-6-(2-(乙酯基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸酯 (5.1 g, 75%)。

MS m/z (ES^+): 322.2 $[M]^+$.

- 第三步: 乙基 7-乙基-6-羰基-5,6,7,8-四氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸酯的制备



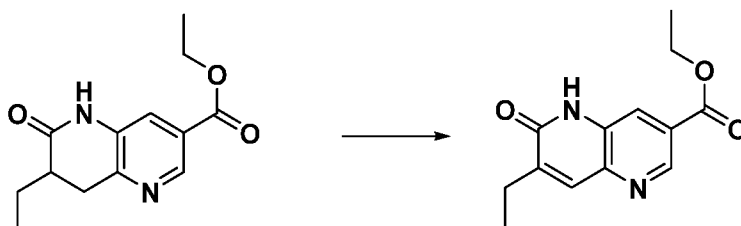
往乙基 (E)-6-(2-(乙酯基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸酯 (3.76 g, 11.6 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中, 加入钨碳 (1.86 g, 1.76 mmol), 氮气除氧五分钟, 反

应置于氢气氛下，室温搅拌过夜，硅藻土减压过滤，过滤后滤液减压浓缩，得到粗品乙基 7-乙基-6-羰基-5,6,7,8-四氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸酯 (2.8 g)，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 249.2 [M+H]⁺.

5

第四步：乙基 7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸酯 的制备

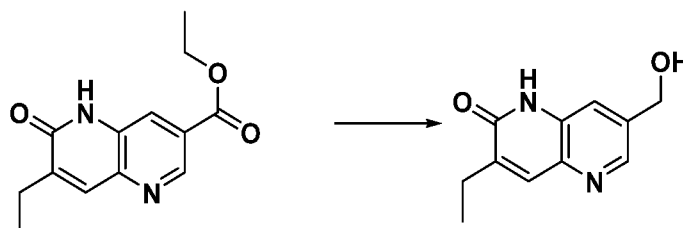


往乙基 7-乙基-6-羰基-5,6,7,8-四氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸酯 (2.8 g, 11.3 mmol) 的 1, 4-二氧六环溶液 (50 mL) 中,加入 DDQ (2.85 g, 12.5 mmol), 加热至 110°C 下搅拌 4 小时。反应冷却至室温后,硅藻土减压过滤,滤液减压浓缩后柱层析分离得到化合物乙基 7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸酯 (2.1 g, 76%)。

10

MS m/z (ESI): 247.2 [M+H]⁺.

第五步：3-乙基-7-(羟甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备



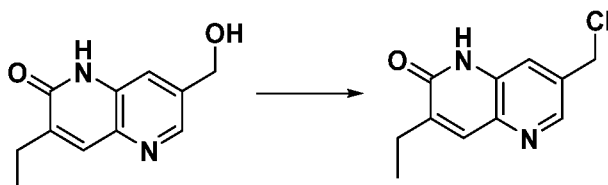
15

冰浴下,往 7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸酯(2.1 g, 8.5 mmol) 的 THF(30 mL)溶液中,缓慢加入氢化铝锂的 THF 溶液(2 M, 8.5 mL, 17.0 mmol), 然后在冰浴下继续搅拌 2 小时。用十水合硫酸钠淬灭反应,用硅藻土减压过滤,滤液减压浓缩后柱层析分离得到化合物 3-乙基-7-(羟甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 (1.5 g, 86%)。

20

MS m/z (ESI): 205.2 [M+H]⁺.

第六步：7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 的制备



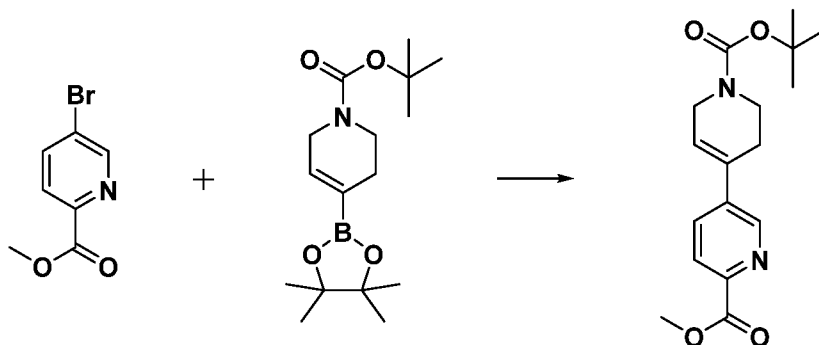
25

冰浴下,往 3-乙基-7-(羟甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 (1.5 g, 7.4 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中,加入二氯亚砷 (3.2 mL, 44.1 mmol), 接着加入 DMF

(0.06 mL, 0.77 mmol), 然后在室温下搅拌 6 小时。减压浓缩有机溶剂得到粗品 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 (1.61 g), 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 223.1 [M+H]⁺.

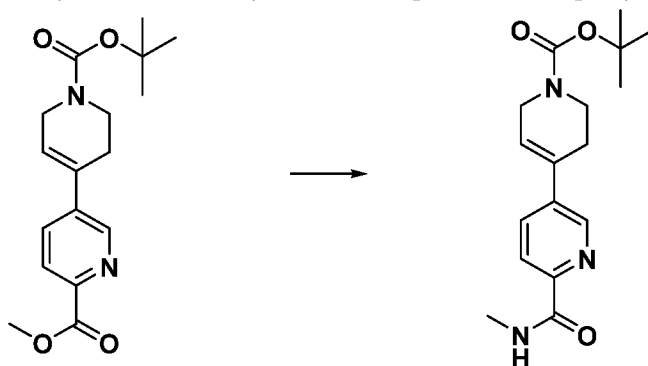
5 第七步: 1'-(叔-丁基) 6-甲基 3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1',6(2'H)-二羧酸酯的制备



室温下, 甲基 5-溴甲基吡啶酸酯 (1.0g, 4.6 mmol), 叔-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 (1.6g, 5.1 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (146 mg, 0.2 mmol), 碳酸钾 (1.6 g, 11.6 mmol) 溶于氮氮二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 氮气置换空气 1 分钟, 升温至 140°C 微波反应 30 分钟, 向反应体系中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 分离有机相并用饱和食盐水洗涤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机溶剂, 柱层析分离得到棕色油状化合物 1'-(叔-丁基) 6-甲基 3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1',6(2'H)-二羧酸酯 (620mg, 42%)。

15 MS m/z (ES⁺): 319.1 [M+H]⁺.

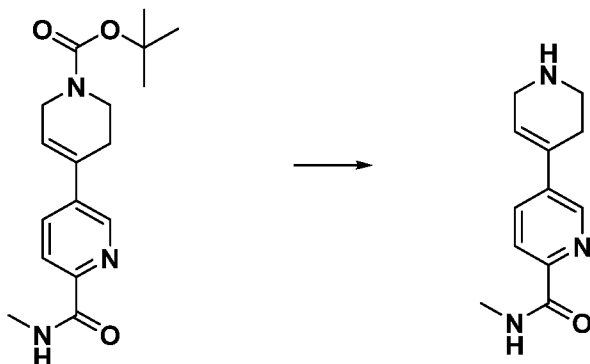
第八步: 叔-丁基 6-(甲基氨基甲酰)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯的制备



室温下, 往 1'-(叔-丁基) 6-甲基 3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1',6(2'H)-二羧酸酯 (620 mg, 1.9 mmol) 的甲醇 (8 mL) 溶液中, 加入甲胺醇溶液 (30 wt%, 2.0 g, 19.5 mmol), 然后在室温下搅拌 4 小时, 减压浓缩反应液, 加入饱和氯化铵水溶液, 用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机溶剂得到粗品叔-丁基 6-(甲基氨基甲酰)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 (600mg), 未作进一步纯化, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 318.2 [M+H]⁺.

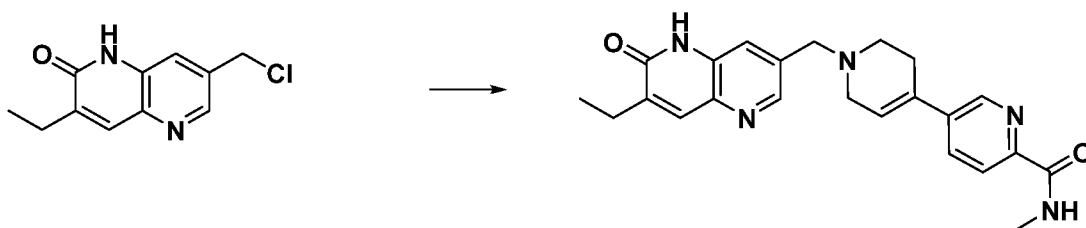
25 第九步: N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备



冰浴下，往叔-丁基 6-(甲基氨基甲酰)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 (200 mg, 0.6 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，加入三氟醋酸 (1 mL)，反应在室温下搅拌 4 小时，减压浓缩有机溶剂得到粗品 N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺 (155 mg)，未作进一步纯化，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 218.2 [M+H]⁺.

第十步：1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备



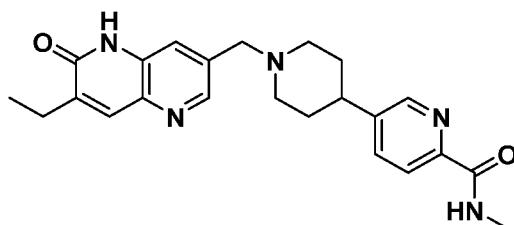
往 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 (20 mg, 0.09 mmol)，N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺 (52 mg, 0.24 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中，加入 DIPEA (58 mg, 0.45 mmol) 和碘化钾 (3 mg, 0.02 mmol)，加热至 80°C 下搅拌 2 小时。反应冷却至室温后，减压过滤，滤液减压浓缩后柱层析分离得到化合物 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺 (6.2 mg, 17%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.76-11.91 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 2H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

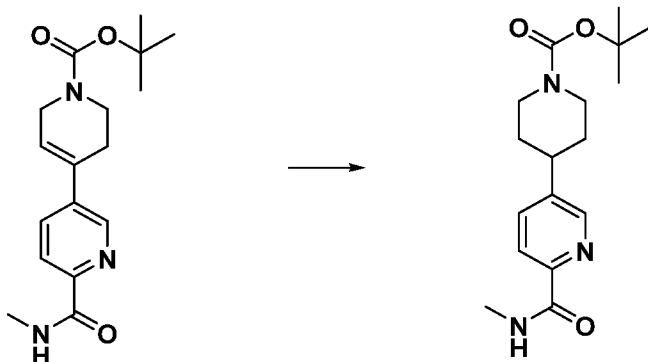
MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]⁺.

实施例 2

5-(1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲基吡啶酰胺



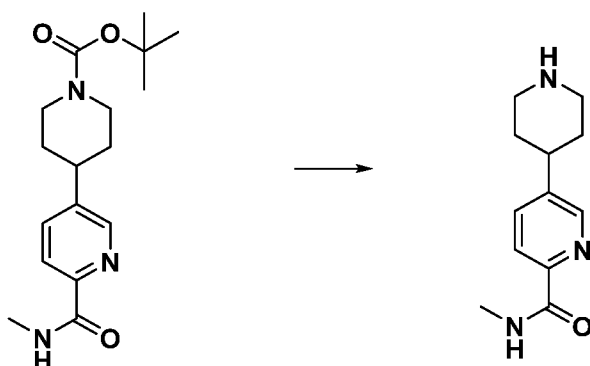
第一步：叔-丁基 4-(6-(甲基氨基甲酰)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸酯的制备



5 氮气条件下，往叔-丁基 6-(甲基氨基甲酰)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯(400 mg, 1.3 mmol) 的甲醇 (8 mL) 溶液中，加入 Pd/C (50 mg)，用氢气置换空气三次，室温搅拌 16 小时，过滤后减压浓缩有机溶剂得到粗品叔-丁基 4-(6-(甲基氨基甲酰)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (280 mg)，未作进一步纯化，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 320.2 [M+H]⁺.

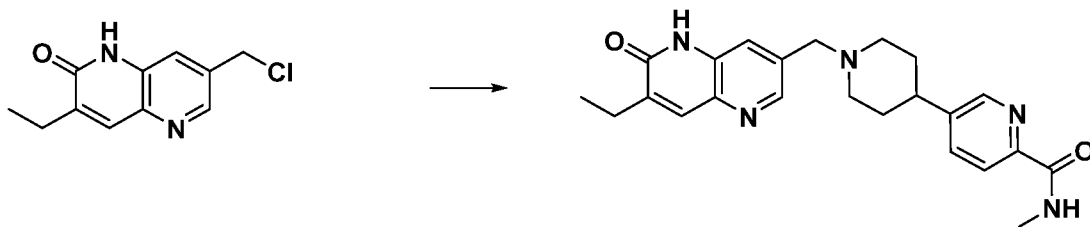
10 第二步：N-甲基-5-(哌啶-4-基)甲基吡啶酰胺的制备



15 冰浴下，往叔-丁基 4-(6-(甲基氨基甲酰)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸酯 (280 mg, 0.88 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，加入盐酸二氧六环 (2 mL)，反应在室温下搅拌 4 小时，减压浓缩有机溶剂得到粗品 N-甲基-5-(哌啶-4-基)甲基吡啶酰胺 (230 mg)，未作进一步纯化，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 220.2 [M+H]⁺.

第三步：5-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲基吡啶酰胺的制备

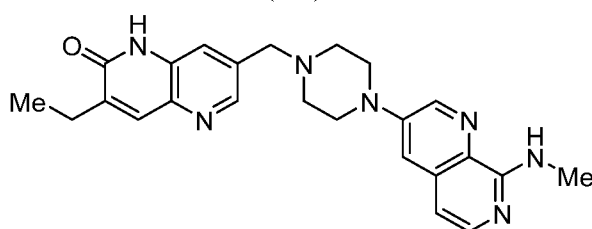


往 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 (20 mg, 0.09 mmol), N-甲基-5-(哌啶-4-基)甲基吡啶酰胺 (52 mg, 0.24 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中, 加入 DIPEA (58 mg, 0.45 mmol) 和碘化钾 (3 mg, 0.02 mmol), 加热至 80℃ 下搅拌 2 小时。反应冷却至室温后, 减压过滤, 滤液减压浓缩后柱层析分离得到化合物 5-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲基吡啶酰胺 (6.5 mg, 18%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.79-11.87 (m, 1H), 8.66-8.72 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.58-3.65 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 4H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); MS m/z (ESI): 406.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3

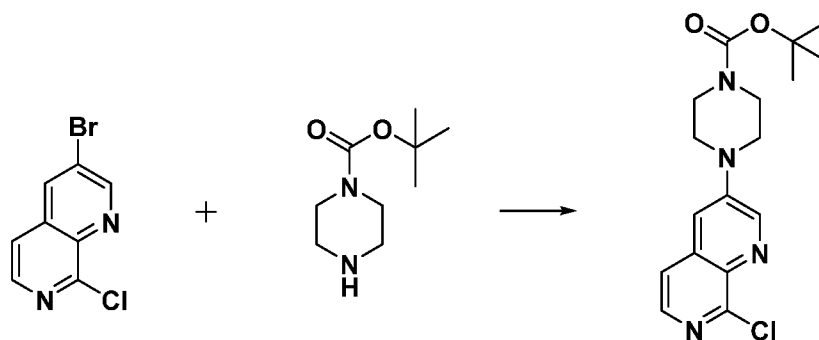
3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 1。

也可按照以下步骤合成:

第一步 4-(8-氯-1,7-萘啶-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

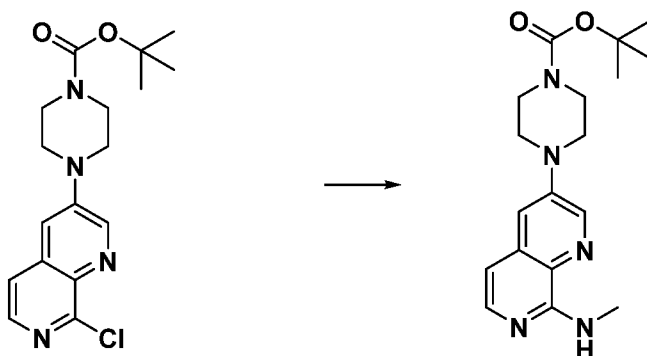


3-溴-8-氯-1,7-萘啶 (1 g, 4.10 mmol), 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (918 mg, 4.93 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (146 mg, 0.20 mmol) 和碳酸钾 (1.61 g, 11.65 mmol) 混合于 DMF (10 mL) 中, 升温至 100℃ 反应 12 小时。反应液

冷却至室温后,加水 (100 mL) 稀释,乙酸乙酯萃取 (100 mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后经硅胶色谱柱层析分离得目标化合物 4-(8-氯-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (510 mg, 35.7%)。

5 MS m/z (ESI): 349.1 [M+H]⁺.

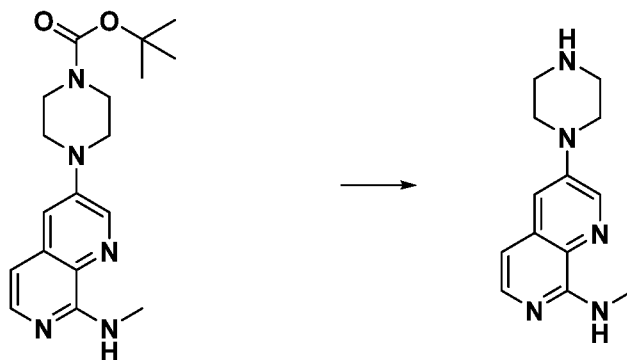
第二步 4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备



往 4-(8-氯-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (510 mg, 1.46 mmol) 的甲醇 (8 mL) 溶液中,加入甲胺醇溶液 (30 wt%, 2.0 g, 19.50 mmol),升温至 80°C 搅拌 12 小时。减压浓缩反应液,DCM 与水分液,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩有机溶剂得目标化合物粗品 4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (500 mg),直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 344.2 [M+H]⁺.

第三步 N-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1,7-萘啶-8-胺的制备

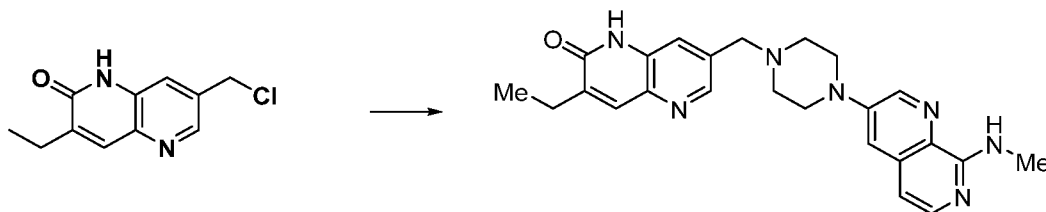


15

冰浴下,往 4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (200 mg, 0.58 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中,加入三氟醋酸 (1 mL),然后室温搅拌 4 小时。减压浓缩反应液得到目标化合物粗品 N-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1,7-萘啶-8-胺 (140 mg),直接用于下步反应。

20 MS m/z (ESI): 244.2 [M+H]⁺.

第四步 3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备



往 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 (30 mg, 0.13 mmol) 和 N-甲基
5 -3-(哌嗪-1-基)-1,7-萘啶-8-胺 (49 mg, 0.20 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中, 加入
DIPEA (52 mg, 0.41 mmol) 和碘化钾 (3 mg, 0.02 mmol), 加热至 80°C 反应 3 小时。
反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 3-乙基
-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-二氮杂萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮
(12 mg, 21.5%)。

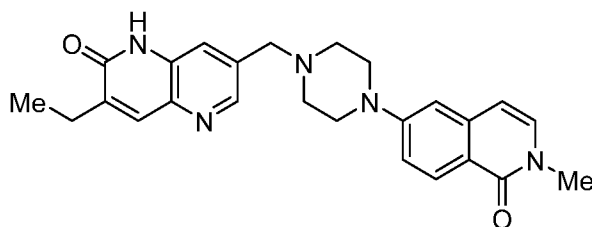
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65-7.70 (s, 2H),
7.55 (s, 1H), 7.52-7.76 (m, 1H), 6.64-6.73 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.32-3.35 (m, 4H),
2.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.47-2.51 (m, 6H), 1.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

实施例 4

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

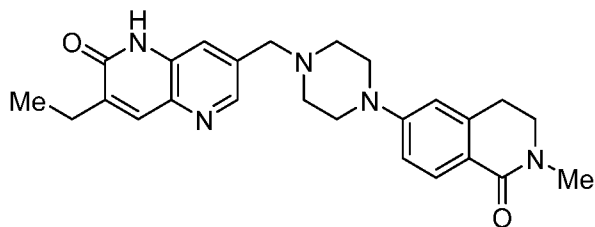


20 3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮
杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 5

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂
萘-2(1H)-酮



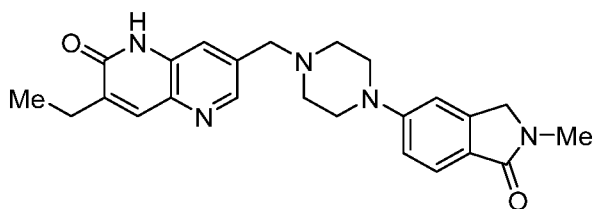
3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 432.2 [M+H]⁺.

5

实施例 6

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



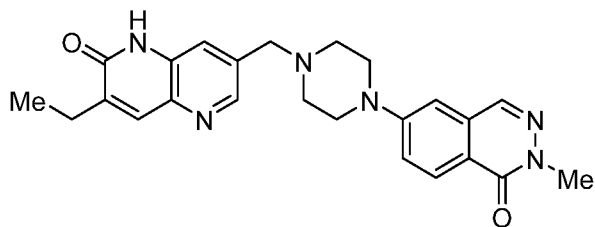
3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

10

MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]⁺.

实施例 7

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

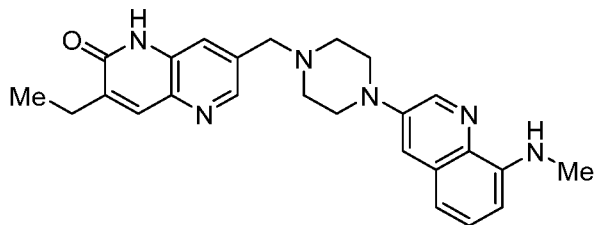
15

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]⁺.

20

实施例 8

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



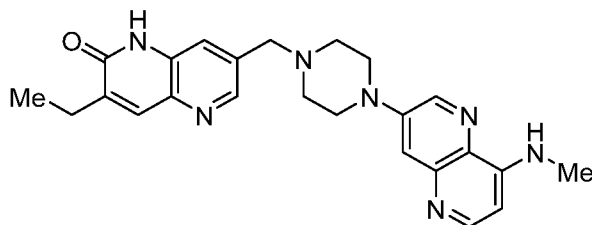
3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.35-6.40 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 4H), 2.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.58-2.62 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 9

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,5-二氮杂萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

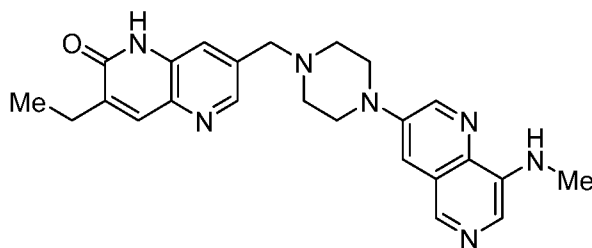


3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,5-二氮杂萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 10

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

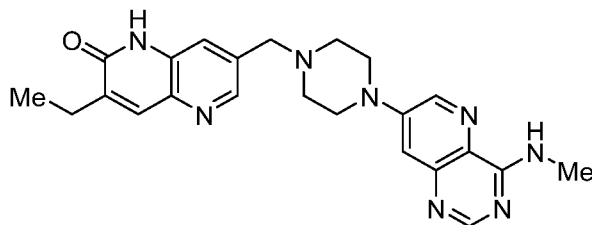


3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 11

3-乙基-7-((4-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

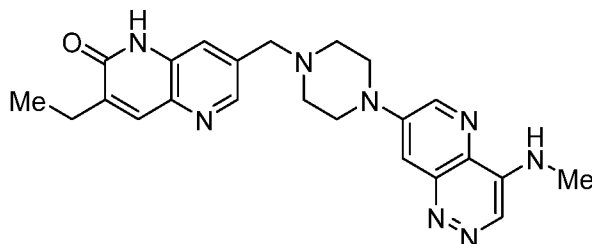


3-乙基-7-((4-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]⁺.

实施例 12

3-乙基-7-((4-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-c]哒嗪-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



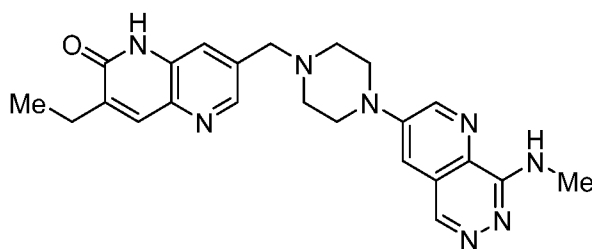
5

3-乙基-7-((4-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-c]哒嗪-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]⁺.

实施例 13

10 3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

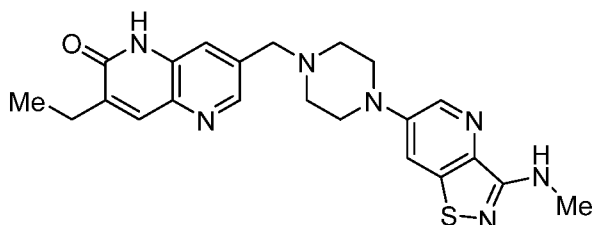


3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

15 MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]⁺.

实施例 14

3-乙基-7-((4-(3-(甲基氨基)异噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

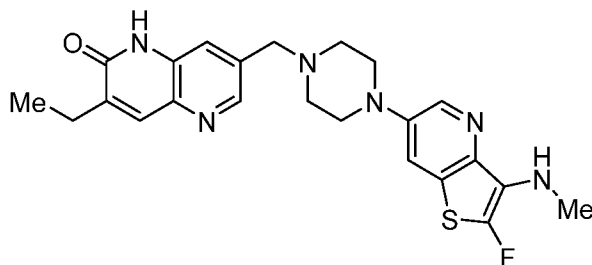


20 3-乙基-7-((4-(3-(甲基氨基)异噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

实施例 15

25 3-乙基-7-((4-(2-氟-3-(甲基氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



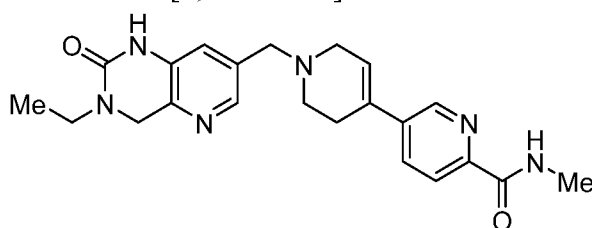
3-乙基-7-((4-(2-氟-3-(甲基氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 453.2 [M+H]⁺.

5

实施例 16

1'-((3-乙基-2-羰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



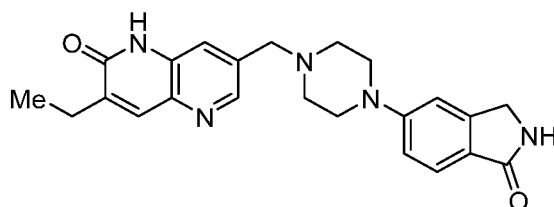
1'-((3-乙基-2-羰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 407.2 [M+H]⁺.

实施例 17

3-乙基-7-((4-(1-羰基异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



15

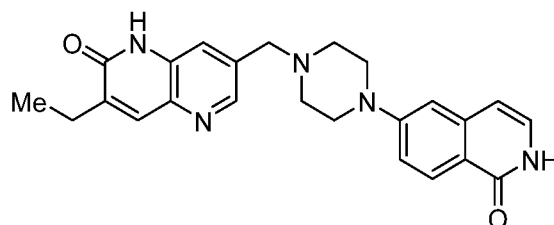
3-乙基-7-((4-(1-羰基异二氢吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]⁺.

实施例 18

3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

20

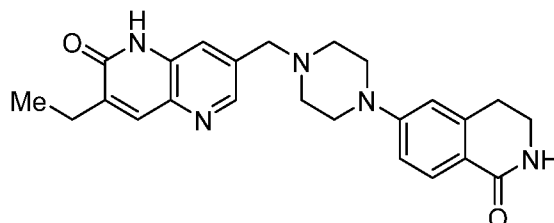


3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 416.2 [M+H]⁺.

实施例 19

5 3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

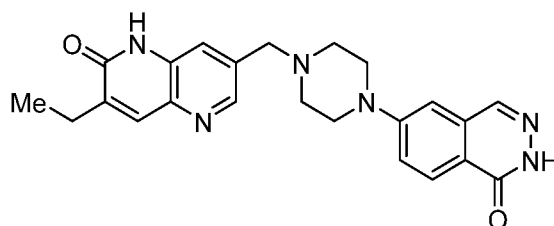


3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

10 MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]⁺.

实施例 20

3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

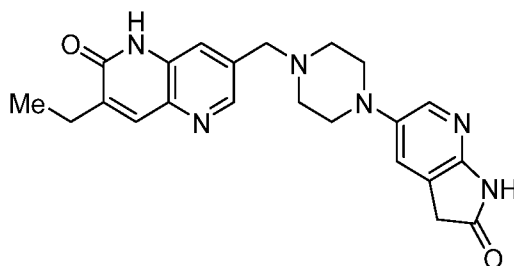


3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氢酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

15 MS m/z (ESI): 417.2 [M+H]⁺.

实施例 21

20 3-乙基-7-((4-(2-羰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

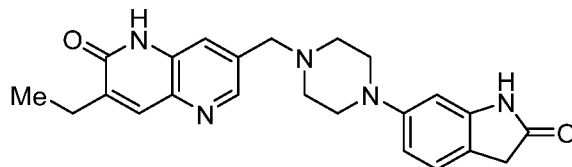


3-乙基-7-((4-(2-羰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 405.2 [M+H]⁺.

实施例 22

3-乙基-7-((4-(2-羰基二氢吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

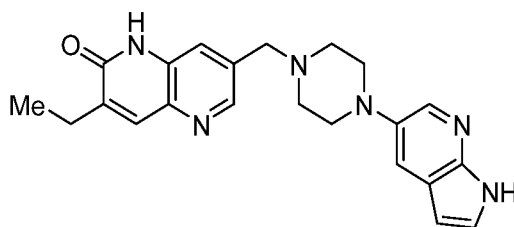


3-乙基-7-((4-(2-羰基二氢吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮
5 的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]⁺.

实施例 23

7-((4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

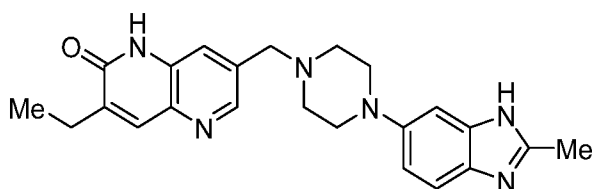


7-((4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘
-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 389.2 [M+H]⁺.

实施例 24

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-
15 酮



3-乙基-7-((4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘
-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

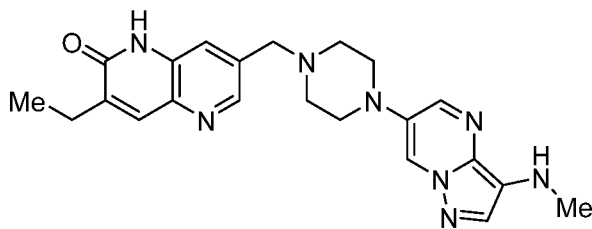
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.83-11.90 (br s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s,
20 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65
(s, 2H), 3.06-3.10 (m, 4H), 2.50-2.59 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 403.2 [M+H]⁺.

实施例 25

3-乙基-7-((4-(3-(甲基氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘
-2(1H)-酮

25



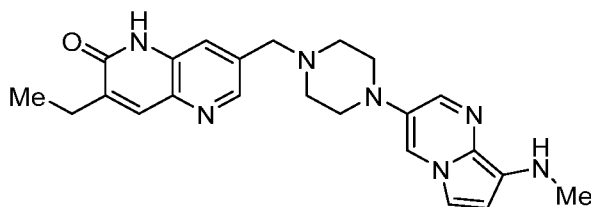
3-乙基-7-((4-(3-(甲基氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例3。

MS m/z (ESI): 419.2 [M+H]⁺.

5

实施例 26

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



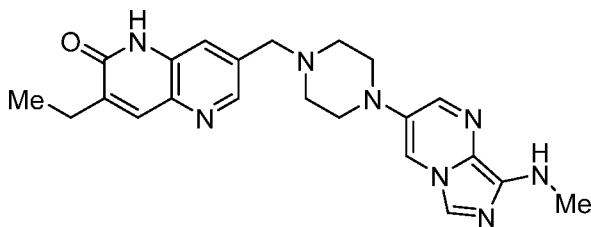
3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例3。

10

MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]⁺.

实施例 27

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



15

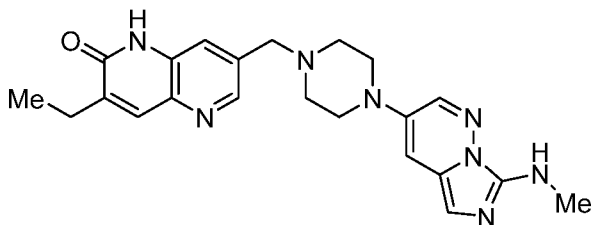
3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例3。

MS m/z (ESI): 419.2 [M+H]⁺.

实施例 28

3-乙基-7-((4-(7-(甲基氨基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

20

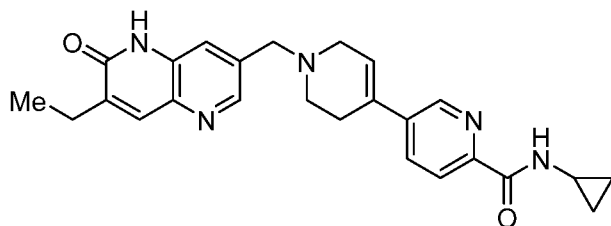


3-乙基-7-((4-(7-(甲基氨基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例3。

MS m/z (ESI): 419.2 [M+H]⁺.

实施例 29

- 5 N-环丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



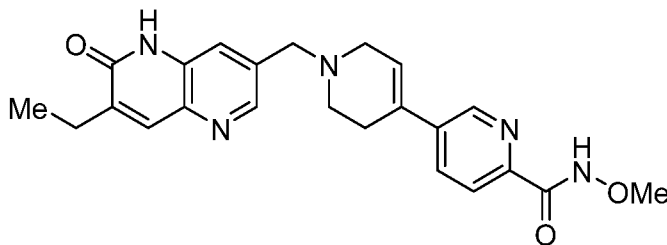
N-环丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例1。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.77 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 8.30-8.43 (m, 1H), 7.85-8.01 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.83 (q, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.13 (q, *J* = 9.3, 7.4 Hz, 3H), 0.54-0.72 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 430.2 [M+H]⁺.

- 15 实施例 30

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲氧基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



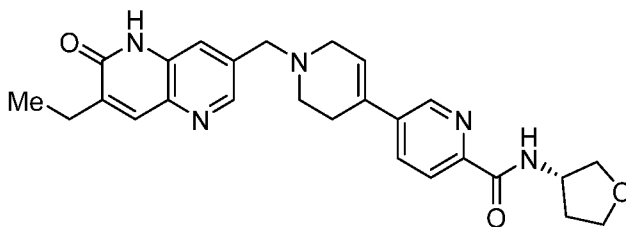
- 20 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲氧基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.64 (d, *J* = 13.4 Hz, 5H), 3.09 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

- 25 MS m/z (ESI): 420.2 [M+H]⁺.

实施例 31

(S)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-(四氢呋喃-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



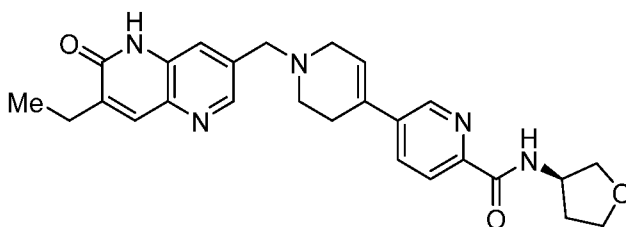
(S)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-(四氢呋喃-3-基)-1,2,3,6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 460.2 [M+H]⁺.

5

实施例 32

(R)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-(四氢呋喃-3-基)-1,2,3,6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



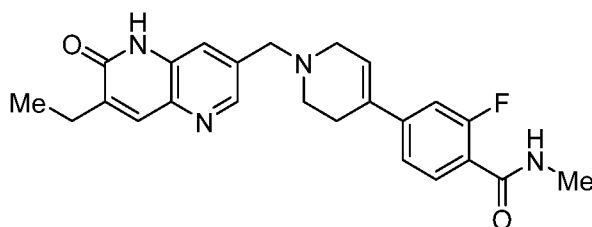
(R)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-(四氢呋喃-3-基)-1,2,3,6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 460.2 [M+H]⁺.

10

实施例 33

4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯酰胺



4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80-11.89 (m, 1H), 8.38-8.45 (m, 1H), 8.13-8.21 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 6.33-6.39 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 3H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 421.2 [M+H]⁺.

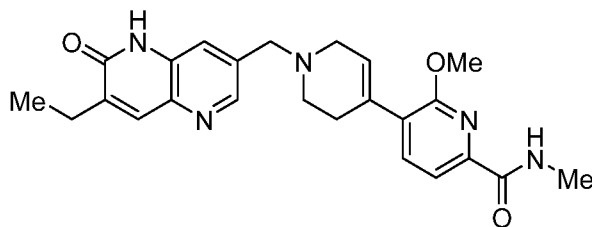
15

实施例 34

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2-甲氧基-N-甲基-1,2,3,6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

20

25



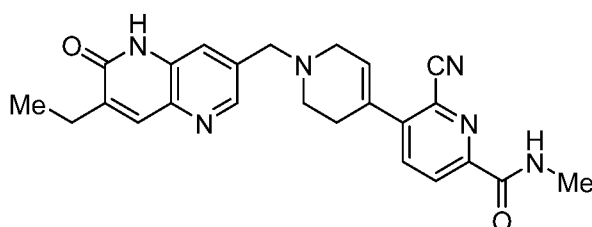
1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2-甲氧基-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]⁺.

5

实施例 35

2-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



2-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

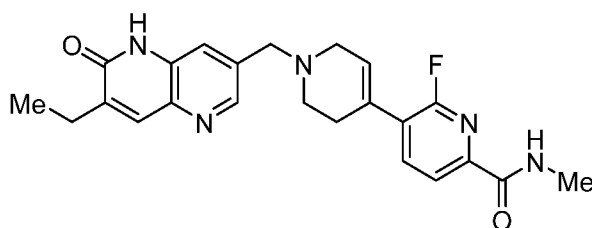
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.74 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04-8.21 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

15

MS m/z (ESI): 429.2 [M+H]⁺.

实施例 36

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

20

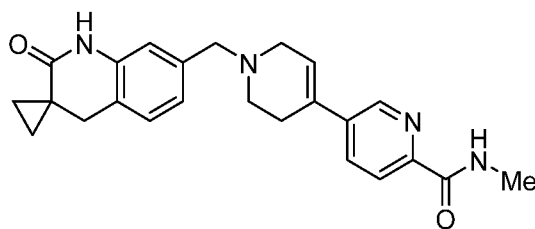
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.9, 7.7 Hz, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (dd, *J* = 10.3, 4.7 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

25

MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]⁺.

实施例 37

N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

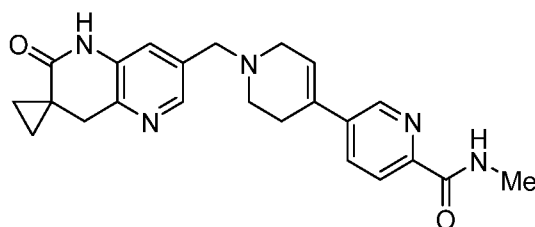


5 N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 403.2 [M+H]⁺.

实施例 38

10 N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,5]二氮杂萘]-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



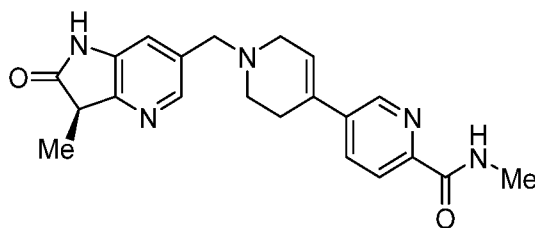
N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,5]二氮杂萘]-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]⁺.

15

实施例 39

(R)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

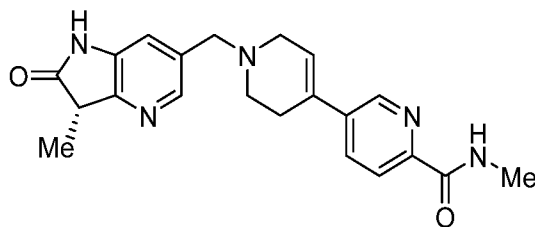


20 (R)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 378.2 [M+H]⁺.

实施例 40

(S)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



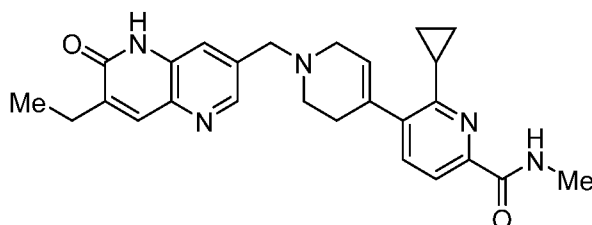
(S)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例1。

MS m/z (ESI): 378.2 [M+H]⁺.

5

实施例 41

2-环丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



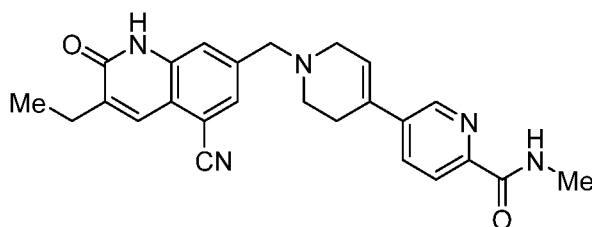
2-环丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例1。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]⁺.

10

实施例 42

1'-((5-氰基-3-乙基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



15

1'-((5-氰基-3-乙基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例1。

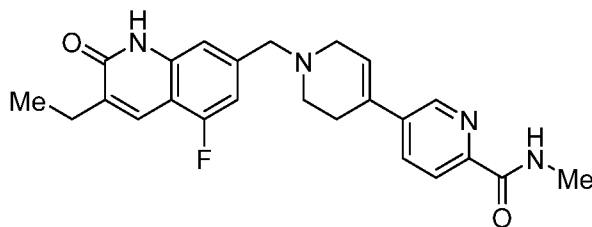
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.66-8.70 (m, 2H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.78-2.82 (m, 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

20

MS m/z (ESI): 428.2 [M+H]⁺.

实施例 43

1'-((3-乙基-5-氟-2-羰基-1,2-二氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



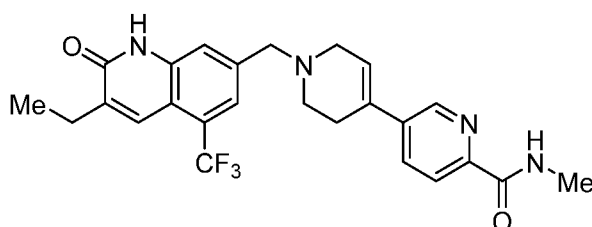
1'-((3-乙基-5-氟-2-羰基-1,2-二氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 421.2 [M+H]⁺.

5

实施例 44

1'-((3-乙基-2-羰基-5-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



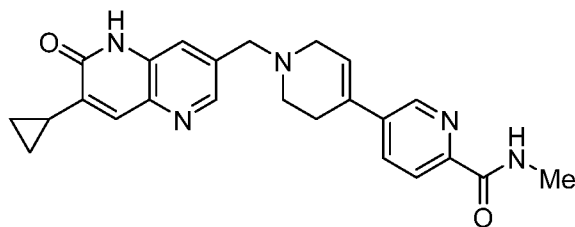
1'-((3-乙基-2-羰基-5-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 471.2 [M+H]⁺.

实施例 45

1'-((7-环丙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



1'-((7-环丙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.83-11.91 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.38-8.41 (m, 1H), 7.95-8.02 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 3H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H);

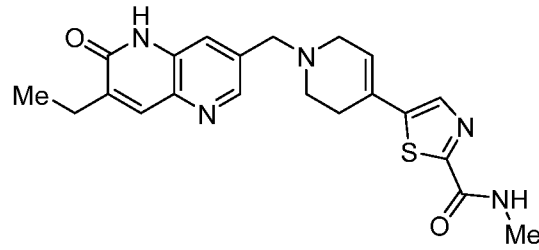
20

MS m/z (ESI): 416.2 [M+H]⁺.

实施例 46

5-(1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-甲硫基唑-2-甲酰胺

25



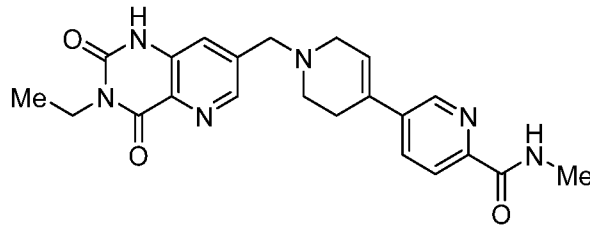
5-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-甲硫基唑-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 410.2 [M+H]⁺.

5

实施例 47

1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

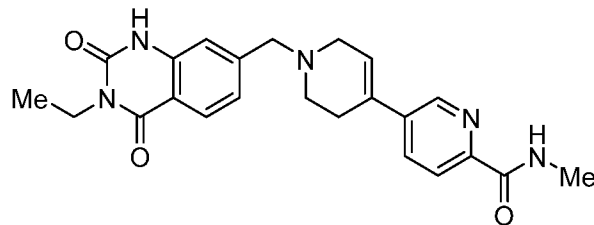


10 1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 421.2 [M+H]⁺.

实施例 48

1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



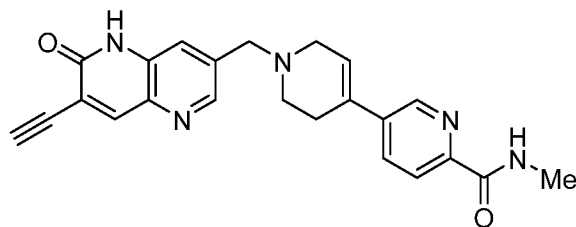
15

1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 420.2 [M+H]⁺.

实施例 49

20 1'-((7-乙炔基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



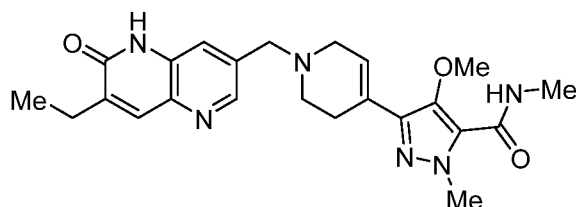
1'-((7-乙炔基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 400.2 [M+H]⁺.

5

实施例 50

3-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-甲氧基-N,1-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺



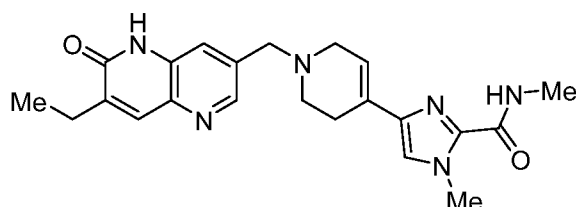
3-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-甲氧基-N,1-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 437.2 [M+H]⁺.

实施例 51

4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N,1-二甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺



4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N,1-二甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

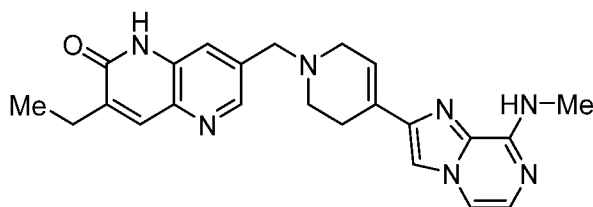
15

MS m/z (ESI): 407.2 [M+H]⁺.

实施例 52

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮

20

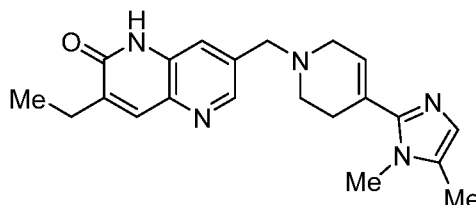


3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 416.2 [M+H]⁺.

实施例 53

5 7-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



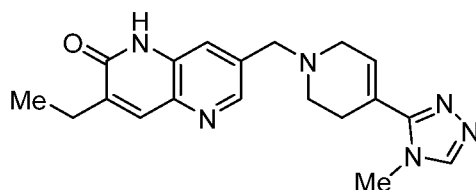
7-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 1。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.62 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 364.2 [M+H]⁺.

15 实施例 54

3-乙基-7-((4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



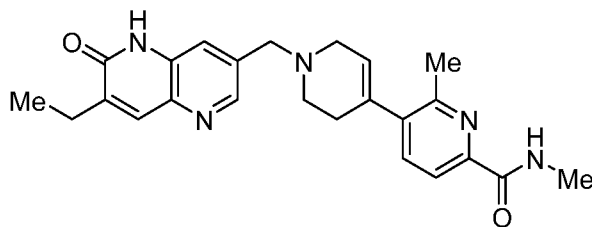
20 3-乙基-7-((4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 351.2 [M+H]⁺.

25 实施例 55

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



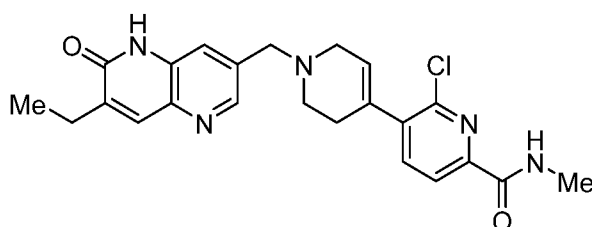
1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N,N-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]⁺.

5

实施例 56

2-氯-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



2-氯-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

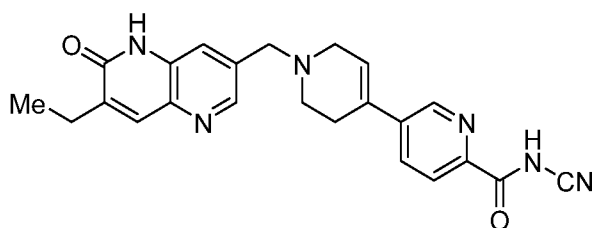
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.114-3.24 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.43-2.61 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 438.2 [M+H]⁺.

15

实施例 57

N-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



N-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

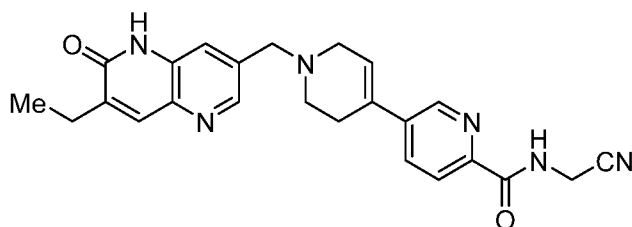
MS m/z (ESI): 415.2 [M+H]⁺.

20

实施例 58

N-(氰基甲基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

25



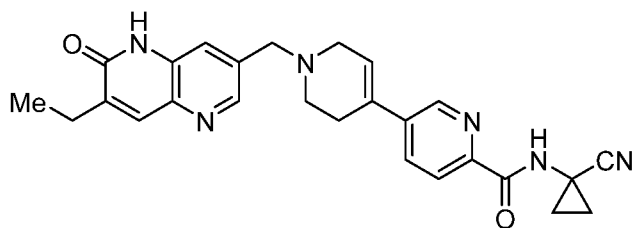
N-(氰基甲基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 9.41-9.48 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.28-4.35 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.12-3.21 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.49-2.60 (m, 4H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 59

10 N-(1-氰基环丙基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



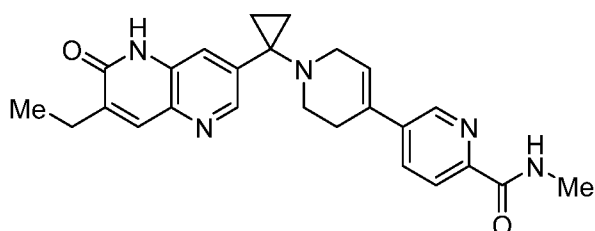
N-(1-氰基环丙基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70-2.73 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 4H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.38-1.40 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 455.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 实施例 60

1'-(1-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)环丙基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

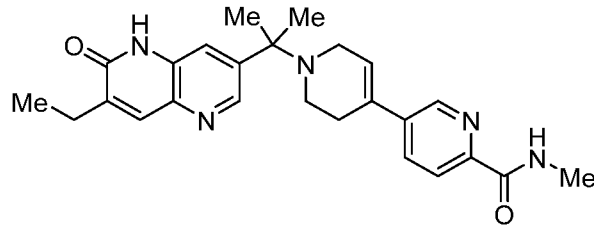


25 1'-(1-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)环丙基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 61

1'-(2-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)丙烷-2-基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

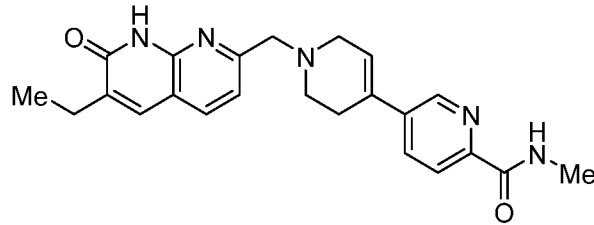


5 1'-(2-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)丙烷-2-基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 432.2 [M+H]⁺.

实施例 62

1'-((6-乙基-7-羰基-7,8-二氢-1,8-二氮杂萘-2-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



10

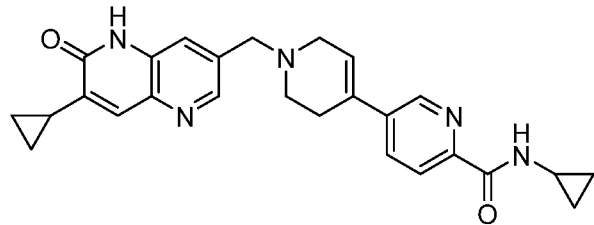
1'-((6-乙基-7-羰基-7,8-二氢-1,8-二氮杂萘-2-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]⁺.

15

实施例 63

N-环丙基-1'-((7-环丙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



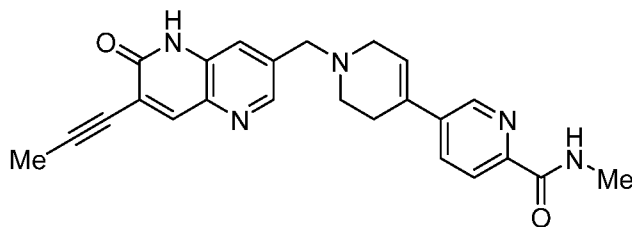
20

N-环丙基-1'-((7-环丙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 442.2 [M+H]⁺.

实施例 64

N-甲基-1'-((6-羰基-7-(丙-1-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



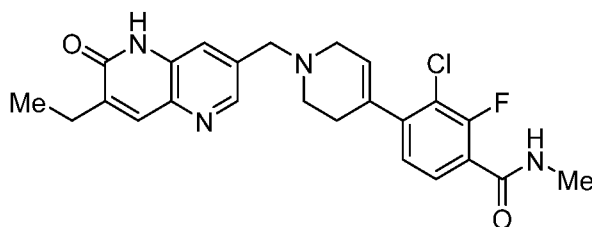
N-甲基-1'-((6-炔基-7-(丙-1-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例1。

MS m/z (ESI): 414.2 [M+H]⁺.

5

实施例 65

3-氯-4-(1-((7-乙基-6-炔基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯酰胺



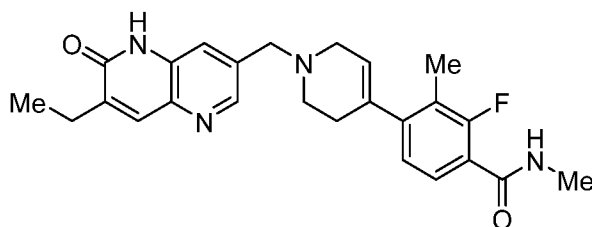
3-氯-4-(1-((7-乙基-6-炔基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯酰胺的制备方法参照实施例1。

10

MS m/z (ESI): 455.2 [M+H]⁺.

实施例 66

4-(1-((7-乙基-6-炔基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-氟-N,3-二甲基苯酰胺



15

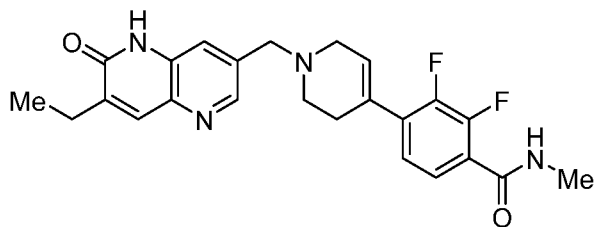
4-(1-((7-乙基-6-炔基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-氟-N,3-二甲基苯酰胺的制备方法参照实施例1。

MS m/z (ESI): 435.2 [M+H]⁺.

实施例 67

4-(1-((7-乙基-6-炔基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2,3-二氟-N-甲基苯酰胺

20



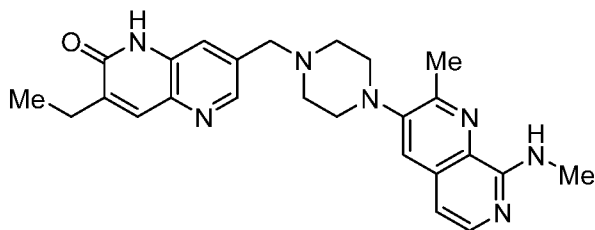
4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2,3-二氟-N-甲基苯酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.74-2.81 (m, 3H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 439.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 68

10 3-乙基-7-((4-(2-甲基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

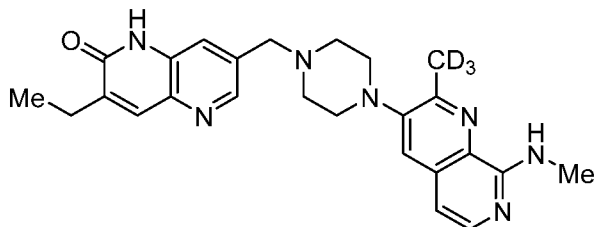


3-乙基-7-((4-(2-甲基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

15 MS m/z (ESI): 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 69

3-乙基-7-((4-(2-(甲基- d_3)-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

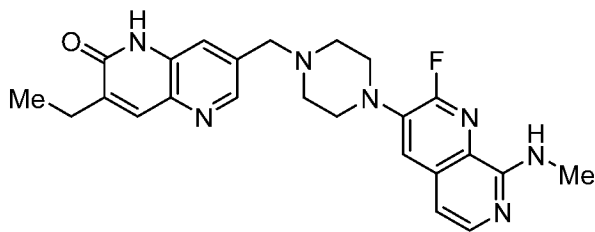


20 3-乙基-7-((4-(2-(甲基- d_3)-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 447.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 70

3-乙基-7-((4-(2-氟-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



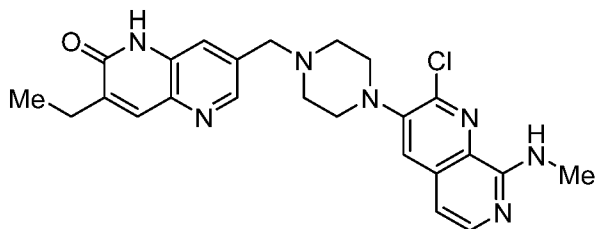
3-乙基-7-((4-(2-氟-8-(甲氨基))-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例3。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+H]⁺.

5

实施例 71

7-((4-(2-氯-8-(甲氨基))-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮



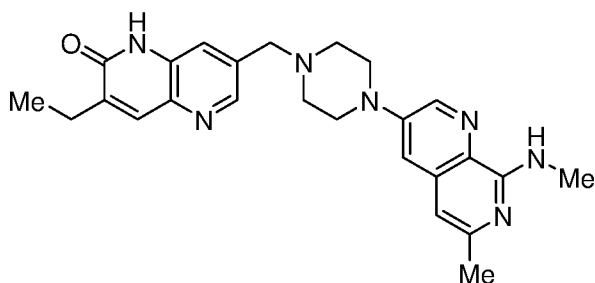
7-((4-(2-氯-8-(甲氨基))-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例3。

10

MS m/z (ESI): 464.2 [M+H]⁺.

实施例 72

3-乙基-7-((4-(6-甲基-8-(甲氨基))-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



15

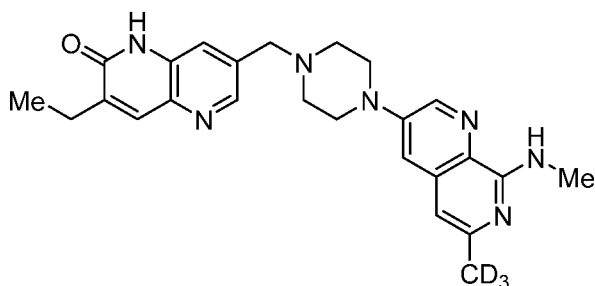
3-乙基-7-((4-(6-甲基-8-(甲氨基))-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例3。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]⁺.

实施例 73

3-乙基-7-((4-(6-(甲基-d3)-8-(甲氨基))-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

20

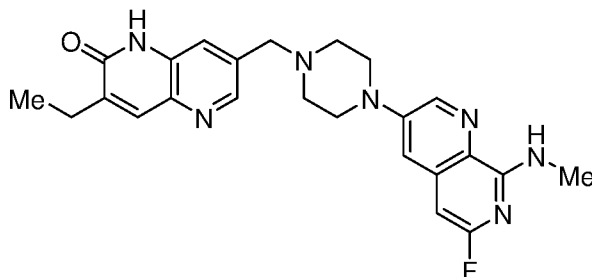


3-乙基-7-((4-(6-(甲基-d3)-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 447.2 [M+H]⁺.

实施例 74

5 3-乙基-7-((4-(6-氟-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



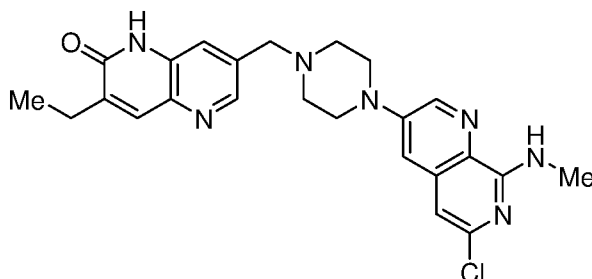
3-乙基-7-((4-(6-氟-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+H]⁺.

10

实施例 75

7-((4-(6-氯-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮



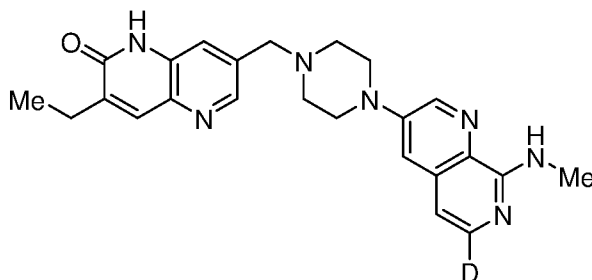
7-((4-(6-氯-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 464.2 [M+H]⁺.

15

实施例 76

3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基-6-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



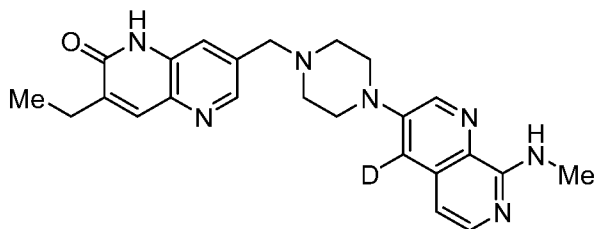
3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基-6-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]⁺.

20

实施例 77

3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基-4-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



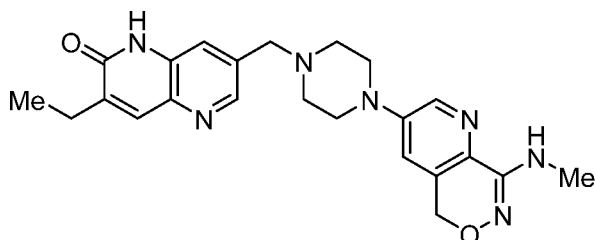
3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基-4-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]⁺.

5

实施例 78

3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-5H-吡啶[2,3-d][1,2]恶嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



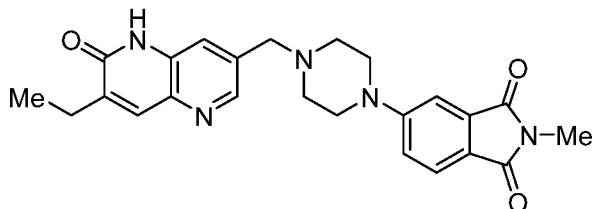
3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-5H-吡啶[2,3-d][1,2]恶嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

10

MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]⁺.

实施例 79

5-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮



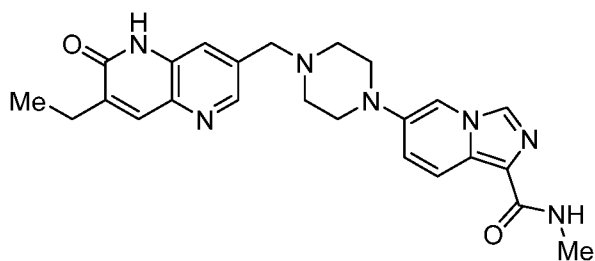
15

5-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 432.2 [M+H]⁺.

实施例 80

6-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基咪唑[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺



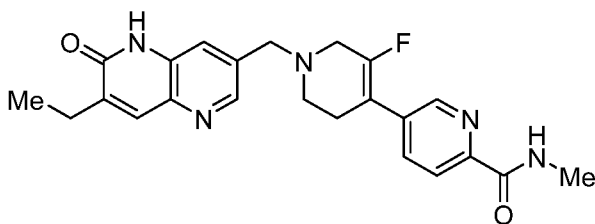
20

6-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基咪唑
[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺的制备方法参照实施例 3。

MS m/z (ESI): 446.2 [M+H]⁺.

实施例 81

- 5 1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)-5'-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-
联吡啶]-6-甲酰胺

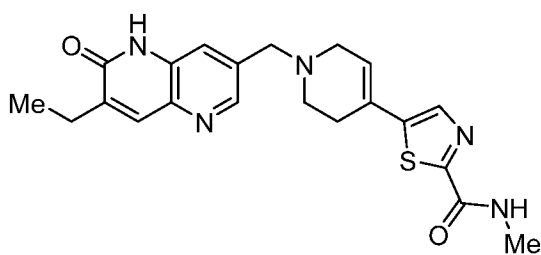


1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)-5'-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢
-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

- 10 MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]⁺.

实施例 82

- 5-(1-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-甲基
噻唑-2-甲酰胺

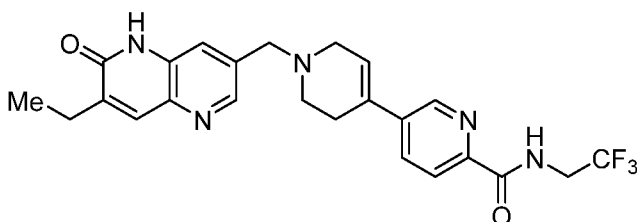


- 15 5-(1-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-
甲基噻唑-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 410.2 [M+H]⁺.

实施例 83

- 20 1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',3',6'-四氢
-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

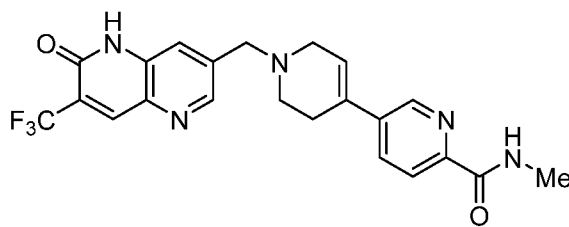


1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',3',6'-
四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 472.2 [M+H]⁺.

- 25 实施例 84

N-甲基-1'-(6-氧代-7-(三氟甲基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-
联吡啶]-6-甲酰胺



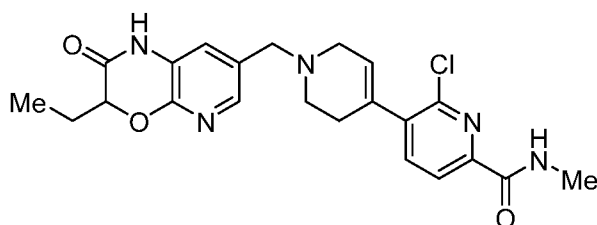
N-甲基-1'-((6-氧代-7-(三氟甲基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]⁺.

5

实施例 85

2-氯-1'-((3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



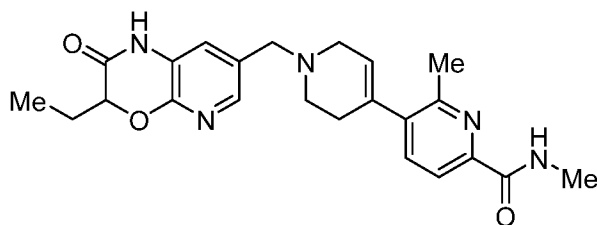
2-氯-1'-((3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 442.2 [M+H]⁺.

实施例 86

1'-((3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



1'-((3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

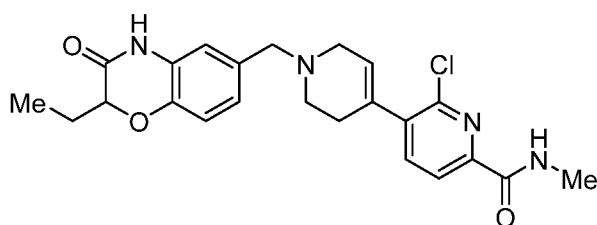
15

MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]⁺.

实施例 87

2-氯-1'-((2-乙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

20



2-氯-1'-((2-乙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)甲基)-N-甲基

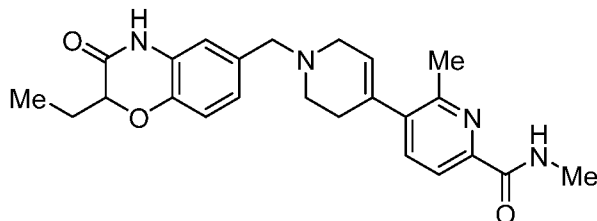
-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.62 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 4.9$, 3H), 2.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 88

1'-((2-乙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

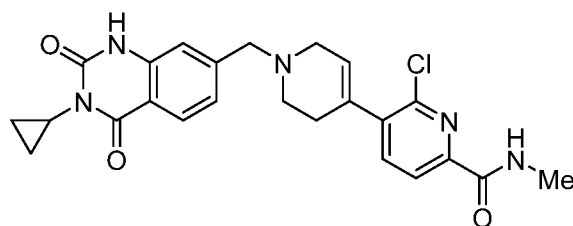


1'-((2-乙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 89

2-氯-1'-(3-环丙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



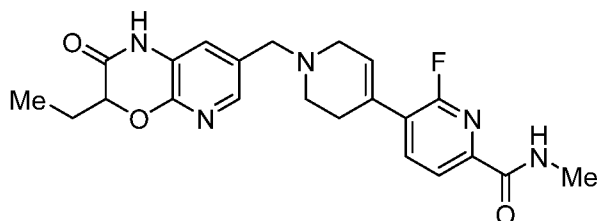
2-氯-1'-(3-环丙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 8.6 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 0.82-0.98 (m, 2H), 0.58-0.70 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 466.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 90

1'-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

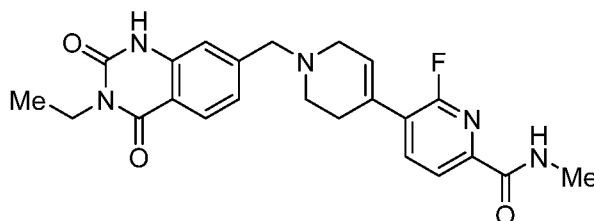


1'-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 426.2 [M+H]⁺.

实施例 91

5 1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

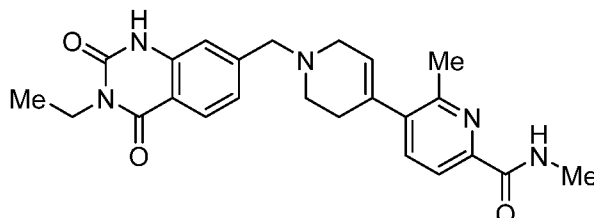
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H), 7.82-7.98 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.84-3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.13-3.22 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.50-2.72 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 438.2 [M+H]⁺.

15

实施例 92

1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



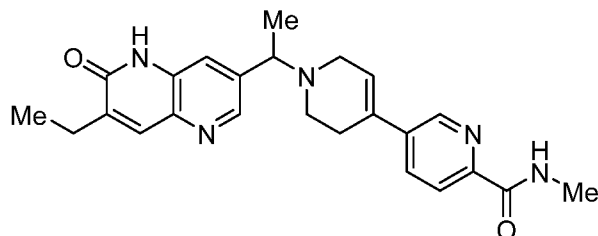
20 1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.79-3.92 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

25 MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]⁺.

实施例 93

1'-(1-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)乙基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



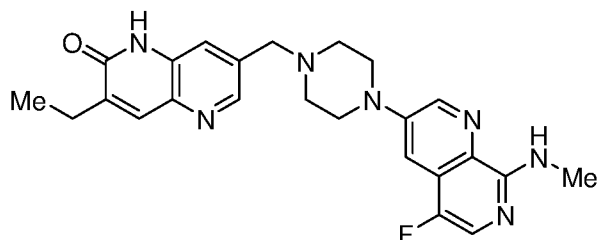
1'-(1-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)乙基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.82 (s, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.72 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.09-3.11 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.64 (t, $J = 10.0$ Hz, 3H), 2.52-2.58 (m, 3H), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 94

10 3-乙基-7-((4-(5-氟-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



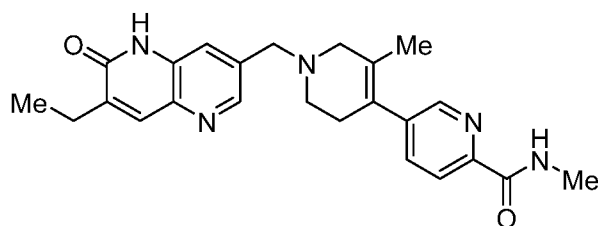
3-乙基-7-((4-(5-氟-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.39-3.43 (m, 4H), 2.93 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.54-2.58 (m, 4H), 2.49-2.52 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 448.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 95

20 1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N,5'-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺

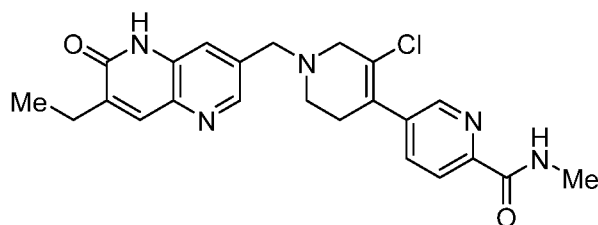


1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N,5'-二甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 96

5'-氯-1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-
联吡啶]-6-甲酰胺

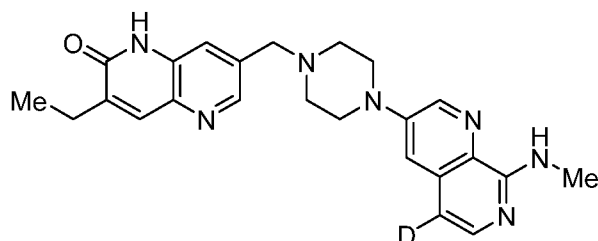


5'-氯-1'-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢
-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 438.2 [M+H]⁺.

实施例 97

3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基-5-氘)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



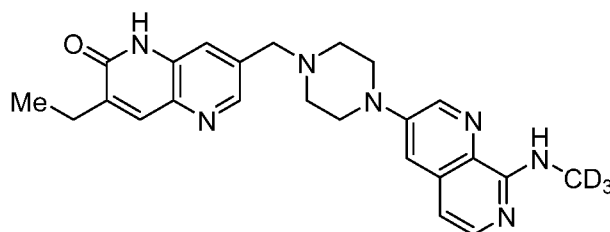
10 3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基-5-氘)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶
-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.42
(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H),
3.64-3.67 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.58-2.61 (m, 4H), 2.55 (d, *J* = 7.4 Hz,
15 2H), 2.51-2.53 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]⁺.

实施例 98

3-乙基-7-((4-(8-((甲基-d₃)氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



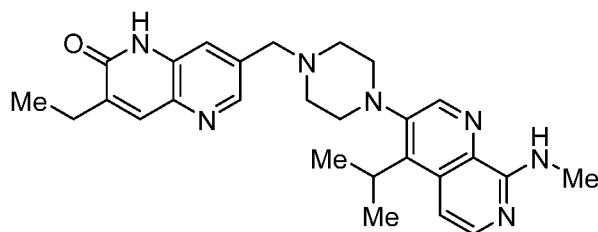
20 3-乙基-7-((4-(8-((甲基-d₃)氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶
-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (s,
1H), 7.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 5.9
Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 4H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 7.4 Hz,
25 2H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 433.3 [M+H]⁺.

实施例 99

3-乙基-7-((4-(4-异丙基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



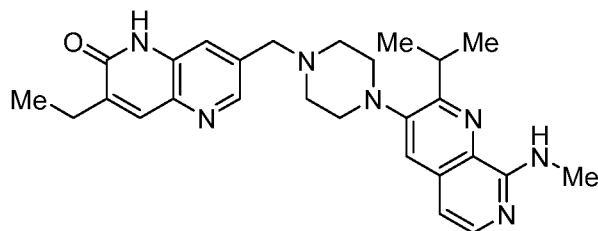
3-乙基-7-((4-(4-异丙基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.78-4.03 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 2.89-3.07 (m, 8H), 2.55-2.62 (m, 4H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 100

3-乙基-7-((4-(2-异丙基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



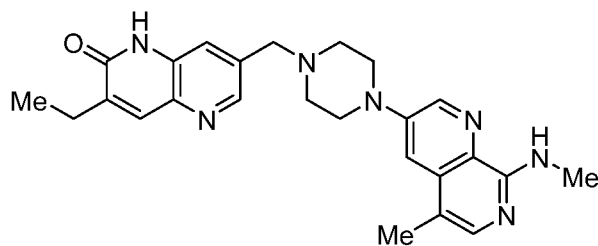
3-乙基-7-((4-(2-异丙基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.87 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.46-3.66 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 8H), 2.52-2.69 (m, 4H), 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 101

3-乙基-7-((4-(5-甲基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



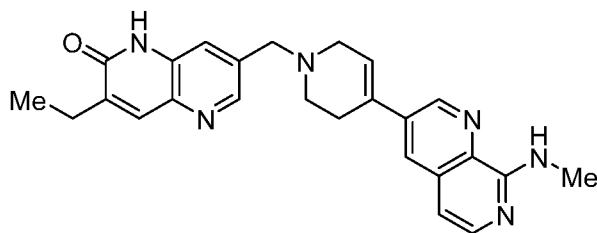
3-乙基-7-((4-(5-甲基-8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 3。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.64 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 4H), 2.93 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.57-2.61 (m, 4H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

5 MS m/z (ESI): 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 102

3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



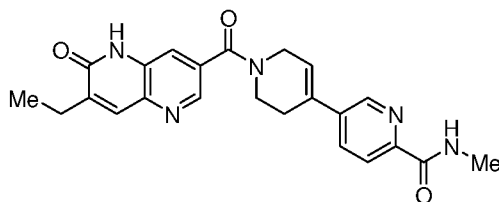
10 3-乙基-7-((4-(8-(甲氨基)-1,7-萘啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的制备方法参照实施例 1。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

15 MS m/z (ESI): 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 103

20 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)-N-甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺



1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)-N-甲基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

25 MS m/z (ESI): 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

30 **测试例 1、本发明化合物对 PARP1 酶的抑制活性测定**

1、实验目的: 该测试例的目的是测量化合物对 PARP1 酶的抑制活性。

2、实验仪器:

离心机 (Eppendorf 5810R)

酶标仪 (BioTek Synergy H1 或 PerkinElmer Envision)

移液器 (Eppendorf 或 Rainin)

3、实验试剂:

- 5 PARP1 Chemiluminescent Assay Kit 购自 BPS bioscience, 货号为 80569
 20×PBST 购自 Thermo, 货号为 28352
 PBS 购自 Gibco, 货号为 10010023

4、实验方法:

10 本实验采用化学发光的方法进行化合物对 PARP1 酶抑制活性的检测。本实验在 384 孔板中开展, 首先在 384 孔板中包被组蛋白: 将 5×histone 溶液使用 PBS 稀释 5 倍, 加入到 384 孔 ELISA 板中, 每孔 25 μ L, 4 摄氏度孵育过夜。将包被好的 ELISA 板子用 1×PBST 缓冲液洗涤后再用封闭液(试剂盒中的 blocking buffer 3) 封闭 30 到 120 分钟, 每孔 100 μ L, 用 1×PBST 缓冲液洗涤 3 到 6 次。加入 PARP 反应生物素标记底物、激活 DNA、10×PARP buffer 以及水的混合液, 每孔 15 12.5 μ L。使用实验缓冲液(含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO 水溶液)配制不同浓度的化合物溶液, 检测终浓度为 100 nM 起始, 3 倍稀释, 8 个浓度, 加入到 384 孔板反应孔中, 每孔 2.5 μ L, 阳性对照组和空白孔加入 2.5 μ L 含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO 水溶液, 每孔 2.5 μ L, 再加 10 μ L 使用 1× PARP buffer 配制的 PARP1 酶溶液启动反应, 1000rpm 离心机离心 1 分钟, 室温反应 60 分钟。反应完后倒去反应液, 用 1×PBST 缓冲液洗涤后加入使用 Blocking buffer 3 稀释 50 倍的 20 Streptavidin-HRP 溶液, 每孔 25 μ L, 室温孵育 30 分钟。倒去反应液后用 1×PBST 缓冲液洗涤 3 到 6 次。加入 ECL substrate A 和 ELISA ECL substrate B 1: 1 混合的发光反应液反应, 每孔 50 μ L。立即使用 BioTek Synergy H1 或 Envision 仪器进行化学发光读数。

25 5、实验数据处理方法:

 通过用 BioTek Synergy H1 或 Envision 仪器进行读数, 记录化学发光读数, 计算抑制率, 并将浓度以及抑制率使用 Graphpad Prism 软件进行非线性回归曲线拟合, 得到 IC₅₀ 值。

 本发明部分实施例化合物对 PARP1 酶抑制活性如下表所示:

实施例	PARP1 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	0.93
实施例 2	0.76
实施例 3	0.40
实施例 6	2.90
实施例 17	4.50

实施例 23	3.30
实施例 24	1.70
实施例 29	0.98
实施例 30	1.40
实施例 31	1.00
实施例 32	1.00
实施例 33	0.91
实施例 34	1.60
实施例 35	1.00
实施例 36	0.80
实施例 42	1.30
实施例 45	0.80
实施例 46	0.60
实施例 53	0.96
实施例 56	1.30
实施例 57	2.80
实施例 58	0.90
实施例 59	0.80
实施例 65	2.20
实施例 66	1.70
实施例 67	2.10
实施例 79	3.30
实施例 80	5.00
实施例 81	0.90
实施例 82	0.60
实施例 83	1.40
实施例 84	2.70
实施例 85	3.50
实施例 86	5.10
实施例 87	4.90
实施例 88	5.00
实施例 90	2.70
实施例 91	3.00
实施例 93	2.10

6、实验结论：

本发明所示的化合物在PARP1酶抑制实验中显示出优异的生物活性。

测试例 2、本发明化合物对 PARP2 酶的抑制活性测定

1、实验目的：该测试例的目的是测量化合物对 PARP2 酶的抑制活性。

5 2、实验仪器：

离心机 (Eppendorf 5810R)

酶标仪 (BioTek Synergy H1 或 PerkinElmer Envision)

移液器 (Eppendorf 或 Rainin)

3、实验试剂：

10 PARP2 Chemiluminescent Assay Kit 购自 BPS bioscience, 货号为 80552

20×PBST 购自 Thermo, 货号为 28352

PBS 购自 Gibco, 货号为 10010023

4、实验方法：

本实验采用化学发光的方法进行化合物对 PARP2 酶抑制活性的检测。本实
15 验在 96 孔板中开展, 首先在 96 孔板中包被组蛋白: 将 5×histone 溶液使用 PBS
稀释 5 倍, 加入到 96 孔 ELISA 板中, 每孔 50 μL , 4 摄氏度孵育过夜。将包被
好的 ELISA 板子用 1×PBST 缓冲液洗涤后再用封闭液(试剂盒中的 blocking buffer
3) 封闭 30 到 120 分钟, 每孔 200 μL , 用 1×PBST 缓冲液洗涤 3 到 6 次。加入
PARP 反应生物素标记底物、激活 DNA、10×PARP buffer 以及水的混合液, 每孔
20 25 μL 。使用实验缓冲液(含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO 水溶液)配制不同浓度的
化合物溶液, 检测终浓度为 10 μM 起始, 3 倍稀释, 8 个浓度, 加入到 96 孔板反
应孔中, 每孔 5 μL , 阳性对照组和空白孔加入 5 μL 含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO
水溶液, 每孔 5 μL , 再加入 20 μL 使用 1×PARP buffer 配制的 PARP2 酶溶液启
25 动反应, 1000rpm 离心机离心 1 分钟, 室温反应 60 分钟。反应完后倒去反应液,
用 1×PBST 缓冲液洗涤后加入使用 Blocking buffer 3 稀释 50 倍的 Streptavidin-HRP
溶液, 每孔 50 μL , 室温孵育 30 分钟。倒去反应液后用 1×PBST 缓冲液洗涤 3
到 6 次。加入 ECL substrate A 和 ELISA ECL substrate B 1: 1 混合的发光反应液
反应, 每孔 100 μL 。立即使用 BioTek Synergy H1 或 Envision 仪器进行化学发光
读数。

30 5、实验数据处理方法：

通过用 BioTek Synergy H1 或 Envision 仪器进行读数, 记录化学发光读数, 计
算抑制率, 并将浓度以及抑制率使用 Graphpad Prism 软件进行非线性回归曲线拟
合, 得到 IC_{50} 值。

6、实验结论：

35 本发明所示的化合物在 PARP2 酶的抑制活性实验中显示出对 PARP2 具有较
高的选择性。

测试例 3、本发明化合物对 BRCA2 Knockout DLD-1 细胞增殖活性抑制作用的测定

1、实验目的：该测试例的目的是测量化合物对 BRCA2 Knockout DLD-1 细胞增殖活性的抑制作用。

2、实验仪器：

离心机（Eppendorf 5810R）

酶标仪（BioTek Synergy H1 或 PerkinElmer Envision），

移液器（Eppendorf 或 Rainin）

3、实验试剂：

BRCA2 Knockout DLD-1 细胞购自 Creative Biogene 公司

Cell Titer-Glo 购自 Promega 公司，货号为 G7573

RPMI 1640 购自 Gibco，货号为 22400089；

FBS 购自 Gibco，货号为 10091148；

15 PBS 购自 Gibco，货号为 10010023；

胰酶购自 Gibco，货号为 25200056；

细胞培养板购自 Corning 公司，货号为 3610

4、实验方法：

使用含 10%FBS 的 RPMI1640 培养基培养 BRCA2 Knockout DLD-1 细胞至合适的细胞密度时，收集细胞，使用完全培养基将细胞调整为合适的细胞浓度，将细胞悬液铺于 96 孔板，每孔 90 μ L，放入 37 $^{\circ}$ C，5%CO₂ 培养箱贴壁过夜，使用 DMSO 以及培养基配制不同浓度的化合物溶液，设置溶媒对照，将化合物溶液加入到 96 孔板中，每孔 10 μ L，放入 37 $^{\circ}$ C，5%CO₂ 培养箱中继续培养约 144 小时后，加入 CellTiter-Glo 溶液，振荡混合均匀后，避光孵育 10 到 30 分钟，用 Synergy H1 或 Envision 酶标仪进行读数。

5、实验数据处理方法：

使用发光信号值计算抑制率，将浓度以及抑制率使用 Graphpad Prism 软件进行非线性回归曲线拟合，得到 IC₅₀ 值。

30 本发明部分实施例化合物对 BRCA2 Knockout DLD-1 细胞增殖活性的抑制作用如下表所示：

实施例	IC ₅₀ (nM)
实施例 1	1.2
实施例 29	1.9
实施例 30	3.2
实施例 35	2.3

实施例 36	1.6
实施例 42	3.0
实施例 45	3.5
实施例 53	7.5
实施例 56	1.0
实施例 58	2.4
实施例 59	2.7
实施例 72	4.8
实施例 81	1.5
实施例 83	1.4
实施例 84	5.1
实施例 93	3.6
实施例 94	8.4
实施例 98	1.7
实施例 102	5.2

6、实验结论：

本发明所示的化合物在BRCA2 Knockout DLD-1细胞增殖活性的抑制试验中显示出优异的生物活性。

5 测试例 4、化合物穿过 Caco-2 细胞模型的双向渗透性测试

1、实验目的：

本试验目的是测试化合物穿过 Caco-2 细胞模型的双向渗透性。

2、实验仪器及材料：

液相质谱联用仪、离心机、涡旋仪、移液枪、24 孔测试板、，加入内标的乙腈溶液、Caco-2 细胞（ATCC）、汉克斯平衡液（HBSS）、二甲基亚砜（DMSO）

3、实验步骤：

1) 培养 Caco-2 单层细胞：选取状态良好的 Caco-2 细胞铺板，每隔 2~3 天更换培养基，培养 21~28 天，形成致密的细胞单层用于渗透性测试。

2) 评估测试化合物的渗透性：

15 a. A 到 B 的给药端添加 100 μ L 转运缓冲液（含 10 μ M 测试化合物，0.5%BSA 和 0.5%DMSO 的 HBSS）

b. A 到 B 的接收端添加 300 μ L 转运缓冲液（含 0.5%BSA 的 HBSS）

c. B 到 A 的给药端添加 300 μ L 转运缓冲液（含 10 μ M 测试化合物，0.5%BSA 和 0.5%DMSO 的 HBSS）

20 d. B 到 A 的接收端添加 100 μ L 转运缓冲液（含 0.5%BSA 的 HBSS）

- e. 孵育 2h。
d. 取样进行处理并用质谱检测。

4、色谱条件：

仪器：液相色谱；

5 色谱柱：Waters XSelect HSS T3 C18 (2.1*50 mm, 2.5 μm);

流动相：A 相：含 0.1%甲酸的水溶液；B 相：含 0.1%甲酸的乙腈溶液。

5、质谱条件：

仪器：API4000 型液相色谱质谱联用仪；

离子源为电喷雾离子化源（ESI）；

10 检测方式为正离子检测；

扫描方式为选择反应监测（MRM）方式。

6、实验结果：

本发明实施例化合物穿过 Caco-2 细胞模型的双向渗透性如下表所示：

化合物编号	$P_{\text{app}} (10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$		$P_{\text{app}}(\text{B-A}) / P_{\text{app}}(\text{A-B})$
	A-B	B-A	
1	12.77	19.23	1.5
2	9.42	13.47	1.4
3	7.15	24.12	3.4
29	12.20	19.00	1.6
35	5.19	15.69	3.0
36	14.76	15.62	1.1
45	9.80	15.35	1.6
72	5.23	12.71	2.5

7、实验结论：

15 由上表实验结构可知，本发明的实施例化合物具有较高的渗透性。

测试例 5、Balb/C 小鼠药代动力学测定

1、实验目的：

20 以 Balb/C 小鼠为受试动物，研究以下化合物实施例，在 1 mg/kg 剂量下口服给药在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

2、实验方案

2.1 试验药品：

本发明实施例，自制。

2.2 试验动物:

Balb/C Mouse 6 只/实施例, 雄性, 上海杰思捷实验动物有限公司, 动物生产许可证号(SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

2.3 药物配制:

5 称取 5 g 羟乙基纤维素(HEC, CMC-Na, 粘度: 800-1200Cps), 溶于 1000 mL 纯净水, 加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。

称取 2.05mg, 溶于该溶液中, 摇匀, 细胞破碎机打碎 1min, 超声 15 分钟, 得到混悬溶液, 浓度为 0.1mg/mL。

2.4 给药:

10 Balb/C 小鼠, 雄性; 禁食一夜后 p.o. 给药, 剂量为 1 mg/kg, 给药体积 10 mL/kg。

2.5 样品采集:

小鼠给药后, 在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时, 采用眼眶采血 0.04mL, 置于 EDTA-K₂ 试管中, 4 °C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆, 于 -80°C 保存, 给药后 4 h 进食。

15 2.6 样品处理:

- 1) 血浆样品 40 μ L 加入 160 μ L 乙腈沉淀, 混合后 3500 \times g 离心 5~20 分钟。
- 2) 取处理后上清溶液 100 μ L 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2.7 液相分析

- 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵
- 20 ● 质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱: phenomenex Gemiu 5 μ m C18 50 \times 4.6 mm
- 移动相: A 液为 0.1% 甲酸水溶液, B 液为乙腈
- 流速: 0.8 mL/min
- 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

25 3、实验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到, 小鼠药代实验结果见下表所示:

实施例编号	药代实验 (1mg/kg)			
	达峰时间	曲线面积	血药浓度	半衰期
	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)

1	1.0	119232	9933	6.9
3	0.5	12732	1573	3.7
29	0.5	60550	8267	3.7
35	0.5	43203	6100	2.7
36	0.5	61917	6547	4.6
45	1.0	221085	8977	23.0

注：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)

4、实验结论：

从表中小鼠药代实验结果可以看出，本发明实施例化合物表现出良好的吸收和代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

5

测试例 6、化合物在人乳腺癌细胞株 MDA-MB-436 裸小鼠皮下移植瘤模型的 PK/PD 研究

1、实验目的

10 评价化合物在人乳腺癌细胞株 MDA-MB-436 裸小鼠皮下移植瘤模型中，口服单次给药后血浆、肿瘤中的分布情况，以及对肿瘤组织中 PAR 的抑制作用。

2、实验仪器与试剂

2.1 仪器

冰箱 (BCD-268TN, Haier)

生物安全柜 (BSC-1300II A2, 上海博讯实业有限公司医疗设备厂)

15 超净工作台 (CJ-2F, 苏州市冯氏实验动物设备有限公司)

电动移液助吸器 (Easypet 3, Eppendorf)

恒温水浴锅 (HWS-12, 上海一恒科学)

CO₂培养箱 (Thermo-311, Thermo)

离心机 (Centrifuge 5720R, Eppendorf)

20 全自动细胞计数仪 (Countess II, Life Technologies)

游标卡尺 (CD-6"AX, 日本三丰)

细胞培养瓶 (T25/T75/T225, Corning)

电子天平 (CPA2202S, 赛多利斯)

电子天平 (BSA2202S-CW, 赛多利斯)

25 超声波清洗器 (115F0032, 上海科导)

纯水仪 (Pacific TII, Thermo)

磁力搅拌器 (08-2G, 驰久)

离心机 (Centrifuge 5418R, Eppendorf)

小型蛋白垂直电泳及转印系统 (PowerPac Universal Power Supply, Bio-Rad)

30 酶标仪 (H1MFD, Biotek)

分子成像系统 (ChemiDoc™MP, Bio-Rad)

半干转膜仪 (690BR027087, Bio-Rad)
组织研磨仪 (TISS-48, 上海净信实验设备科技部)
移液器 (METTLER TOLEDO/ Eppendorf)
干式恒温器 (MK200-2、杭州澳康盛仪器有限公司)

5 2.2 试剂

DMEM培养基 (31600-034, Gibco)
胎牛血清 (FBS) (10099-141C, Gibco)
胰岛素-转铁蛋白-硒 (ITS-G) (41400-045, Gibco)
磷酸盐缓冲液 (PBS) (10010-023, Gibco)

10 吐温80 (30189828, 国药试剂)

羧甲基纤维素钠 (30036365, 国药试剂)
Matrigel Matrix (356234, Corning)

Trans-Blot Turbo Transfer Pack (1704157, Bio-Rad)

4-15% Criterion™ TGX™ Gel (5671085, Bio-Rad)

15 GAPDH (D4C6R) Mouse (97166S, CST)

IRDye® 800CW Goat anti-Mouse IgG (H + L) (P/N 926-32210, LI-COR)

IRDye® 680RD Goat anti-Rabbit IgG (H + L) (P/N 926-68071, LI-COR)

Poly/Mono-ADP Ribose (E6F6A)Rabbit mAb (83732S, CST)

Pierce BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Fisher)

20 QuickBlock Western 封闭液 (P0252-500ml, Beyotime)

NuPAGE® Sample Reducing Agent (10×) (NP0009, Thermo Fisher)

NuPAGE™ LDS Sample Buffer (4×) (NP0007, Thermo Fisher)

Pierce 20× TBS with Tween-20 (28360, Thermo Fisher)

3、实验方法

25 3.1 动物

BALB/c 裸小鼠, 6-8 周, ♀, 购自上海市计划生育科学研究所实验动物经营部

3.2 细胞培养及细胞悬液制备

30 a, 从细胞库中取出一株 MDA-MB-436 细胞, 用 DMEM 培养基 (DMEM + 10% FBS+1% ITS-G) 复苏细胞, 复苏后的细胞置细胞培养瓶中 (在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等) 置于 CO₂ 培养箱中培养 (培养箱温度为 37℃, CO₂ 浓度为 5%)。

b, 每三天传代一次, 传代后细胞继续置于 CO₂ 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

35 c, 收集培养好的细胞, 用全自动细胞计数仪计数, 根据计数结果用 PBS 重悬细胞, 并与 Matrigel Matrix 按照 1:1 混合至终浓度为 5×10⁷/mL, 置于冰盒中待用。

3.3 细胞接种

- a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠;
- b, 接种时混匀细胞悬液, 用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 细胞悬液、排除气泡, 然后将注射器置于冰袋上待用;
- c, 左手保定好裸鼠, 用 75%酒精棉球消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置(接种部位),
- 5 30 秒后开始接种;
- d, 依次给试验裸鼠接种(每只小鼠接种 0.1 mL 细胞悬液)。

3.4 PK/PD 实验

- a, 分组: 根据肿瘤生长情况, 待肿瘤生长至体积为 300-500 mm³, 根据实验设计挑选荷瘤鼠并进行随机分组(每个时间点 3 只), 开始进行 PK/PD 实验。
- 10 b, 禁食: 所有荷瘤鼠给药前, 禁食不禁水过夜(禁食>8 小时)。
- c, 给药: 除空白对照组外, 根据实验设计时间, 进行单次口服给药, 给药体积 10 mL/kg。
- d, 样品收集: 根据设计时间采用 CO₂ 窒息方式安乐死实验小鼠并进行取样, 每只动物各收集 1 份血浆样品、3 份肿瘤组织样品。
- 15 根据设计时间采用 CO₂ 窒息方式, 对小鼠安乐死并进行取样。

血浆收集: 小鼠安乐死后, 心脏采血, 将采集的血液加入含有 EDTA-K₂ 的离心管中, 手动颠倒 3-4 次后置于冰上, 4℃ 8000 rpm, 离心 5 分钟。离心后的血浆取 100 μL 转移至新的标记好的离心管中, 取 1 份, 干冰速冻后置于 -80±10℃ 冰箱保存, 用于 PK 检测。

- 20 瘤组织收集: 取血后剥取瘤组织, 将剥下的瘤组织分为 3 份(~0.1 g 每份), 放入标记好的 2 mL 离心管中, 然后转入 -80±10℃ 冰箱保存, 用于 PK 或 PD 检测。

剩余荷瘤鼠用于收集空白血浆、空白瘤组织。

3.5 PK 检测

- 25 a, 样品处理:
 - 1) 肿瘤组织样品加入 4 倍重量比的 20% 甲醇水, 40Hz 匀浆 400s, 取 20 uL 匀浆液, 加入 100 uL 乙腈沉淀, 混匀后 3500 × g 离心 5~20 分钟。
 - 2) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。
- b, 液相分析
 - 30 ● 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵
 - 质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪
 - 色谱柱: phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
 - 移动相: A 液为 0.1% 甲酸水溶液, B 液为乙腈
 - 流速: 0.8 mL/min
 - 35 ● 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3.6 PD 检测

a, 裂解肿瘤组织样品

将每管肿瘤组织样品中加入 1mL 肿瘤裂解液，并放入钢珠放入组织研磨仪中进行组织匀浆，冰上裂解 20 分钟，冷冻离心机 4℃，10000g 离心 5 分钟，收集蛋白上清。

5

b, 蛋白样品制备

采用 BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白定量，根据浓度将蛋白上清样品、10× Sample Reducing Agent 和 4× LDS Sample Buffer 以及裂解液配制成浓度一致的蛋白上样液。将蛋白上样液放入提前预热的干式恒温器，100℃ 孵育 10 分钟，使蛋白变性。

10 c, 蛋白样品 western blot 实验。

1) 电泳：取 4–15% Criterion™ TGX™ Gel 蛋白胶进行加样，每个蛋白样品 15 μL，放入加入电泳液的电泳槽中进行蛋白凝胶电泳，150V 运行 60 分钟。

2) 转膜：使用 Trans-Blot Turbo Transfer Pack Kit，将多层滤纸、PVDF 膜、蛋白胶、厚滤纸依次放好，放入转膜仪内，选择程序 MIXED MW(2.5A-25V-7min)，进行转膜。

15

3) 封闭和孵育抗体：取出转膜仪中的 PVDF 膜，放入 QuickBlock Western 封闭液中，置于摇床上，室温震荡 1 小时以上进行蛋白封闭，将 PVDF 膜加入用 QuickBlock Western 封闭液稀释好的 PAR(1:500)或 GAPDH(1:5000)一抗稀释液，4 摄氏度孵育过夜，去除一抗稀释液，使用 1×TBST 清洗 6 次，加入用 QuickBlock Western 封闭液稀释好的羊抗兔(1:3000)和鼠荧光二抗溶液(1:5000)，室温避光孵育 1 小时，去除抗体稀释液，使用 1×TBST 清洗 6 次。

20

4) 成像：将清洗完的 PVDF 膜放入 Biorad ChemiDoc™MP 成像仪进行成像，PAR 和进行荧光成像，Gapdh 内参用 IRDye 800 CW 通道进行荧光成像。

4、实验结果

实施例	剂量 (mg/kg)	时间 (h)	平均血浆浓度 (ng/mL)	平均肿瘤组织浓度 (ng/g)
AZD5305	0.3	1	1463	41
		2	1373	100

		4	1119	131
		6	713	117
		8	584	95
		16	252	94
		24	102	61
		32	41	59
		48	10	44
		72	6	31
<hr/>				
<hr/>				
实施例	剂量 (mg/kg)	时间 (h)	平均血浆浓度 (ng/mL)	平均肿瘤组织浓度 (ng/g)
		1	2497	41
		2	2120	148
		4	2327	198
		6	1767	232
		8	1633	214
实施例 1	0.3	16	591	119
		24	362	91
		32	319	67
		48	105	61
		72	37	36

5、实验结论

在 MDA-MB-436 (乳腺癌, BRCA1 突变)模型中, 实施例 1 单次给药 24h 内
 5 瘤血浓度高于 AZD5305, 对瘤内 PAR 的抑制程度相当, 实施例 1 单次给药对瘤
 内 PAR 的抑制可持续 72h, 优于 AZD5305。

测试例 7、化合物在人结直肠癌细胞株 DLD-1 BRCA2^{-/-}裸小鼠皮下移植瘤模型的体内药效学研究

10 1、实验目的

评价化合物在人结直肠癌细胞株 DLD-1 BRCA2^{-/-}裸小鼠皮下移植瘤模型的体内

药效。

2、实验仪器与试剂

2.1 仪器

冰箱 (BCD-268TN, Haier)

5 生物安全柜 (BSC-1300II A2, 上海博讯实业有限公司医疗设备厂)

超净工作台 (CJ-2F, 苏州市冯氏实验动物设备有限公司)

电动移液助吸器 (Easypet 3, Eppendorf)

恒温水浴锅 (HWS-12, 上海一恒科学)

CO₂培养箱 (Thermo-311, Thermo)

10 离心机 (Centrifuge 5720R, Eppendorf)

全自动细胞计数仪 (Countess II, Life Technologies)

游标卡尺 (CD-6"AX, 日本三丰)

细胞培养瓶 (T25/T75/T225, Corning)

电子天平 (CPA2202S, 赛多利斯)

15 电子天平 (BSA2202S-CW, 赛多利斯)

超声波清洗器 (115F0032, 上海科导)

纯水仪 (Pacific TII, Thermo)

磁力搅拌器 (08-2G, 驰久)

2.2 试剂

20 RPMI-1640培养基 (22400-089, Gibco)

胎牛血清 (FBS) (10099-141C, Gibco)

磷酸盐缓冲液 (PBS) (10010-023, Gibco)

吐温80 (30189828, 国药试剂)

羧甲基纤维素钠 (30036365, 国药试剂)

25 3、实验操作及数据处理

3.1 动物

BALB/c 裸小鼠, 6-8 周, ♀, 购自上海市计划生育科学研究所实验动物经营部

3.2 细胞培养及细胞悬液制备

30 a, 从细胞库中取出一株 DLD-1 BRCA2^{-/-}细胞, 用 RPMI-1640 培养基 (RPMI-1640 + 10% FBS) 复苏细胞, 复苏后的细胞置细胞培养瓶中 (在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等) 置于 CO₂ 培养箱中培养 (培养箱温度为 37°C, CO₂ 浓度为 5%)。

b, 每三天传代一次, 传代后细胞继续置于 CO₂ 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

35 c, 收集培养好的细胞, 用全自动细胞计数仪计数, 根据计数结果用 PBS 重悬细胞, 制成细胞悬液 (密度 5×10^7 /mL), 置于冰盒中待用。

3.3 细胞接种

- a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠;
- b, 接种时混匀细胞悬液, 用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 细胞悬液、排除气泡, 然后将注射器置于冰袋上待用;
- 5 c, 左手保定好裸鼠, 用 75%酒精棉球消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置(接种部位), 30 秒后开始接种;
- d, 依次给试验裸鼠接种(每只小鼠接种 0.1 mL 细胞悬液)。

3.4 荷瘤鼠量瘤、分组、给药

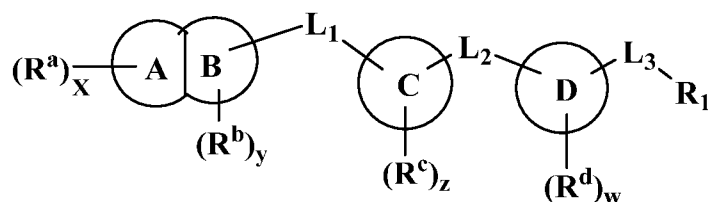
- a, 根据肿瘤生长情况, 在接种后第 10-18 天量瘤、并计算肿瘤大小;
- 10 肿瘤体积计算: $\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = \text{长}(\text{mm}) \times \text{宽}(\text{mm}) \times \text{宽}(\text{mm}) / 2$
- b, 根据荷瘤鼠体重和肿瘤大小, 采用随机分组的方法进行分组;
- c, 根据分组结果, 开始给予测试药物(给药方式: 口服给药; 给药体积: 10 mL/kg; 给药频率: 1 次/天; 给药周期: 28 天; 溶媒: 0.5%CMC-Na/1%吐温 80)。
- d, 开始给予测试药物后每周两次量瘤、称重。
- 15 e, 实验结束后安乐死动物。
- f, 用 Excel 等软件处理数据。化合物抑瘤率 TGI(%)的计算: 当肿瘤无消退时, $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时, $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。
- 20

1.4 实验结果与实验结论:

本发明的实施例化合物 1、3、29、35 和 46 在本模型实验中表现出优异的肿瘤抑制效果, 其抑瘤率 $\text{TGI}(\%) > 90\%$, 优选化合物的荷瘤抑瘤率 $\text{TGI}(\%) > 150\%$, 且动物体重无明显降低。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



(I)

- 5 其中, 环 A、环 B、环 C 和环 D 独立地选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- 15 R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代;

- 20 L_1 、 L_2 和 L_3 各自独立地选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n-}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$;

- 25 R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- 30 R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m$

R_{a1} 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 和
 $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

5 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、
10 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$ ，所
15 述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{b1} 、 R_{b2} 和 R_{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、
20 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、
25 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 和
 $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{c1} 、 R_{c2} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、
35 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、
 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、

$-(CH_2)_n C(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 和 $-(CH_2)_n NR_{d2}S(O)_m R_{d3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{d1} 、 R_{d2} 和 R_{d3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

w、x、y 和 z 各自独立地为 1、2、3 或 4；

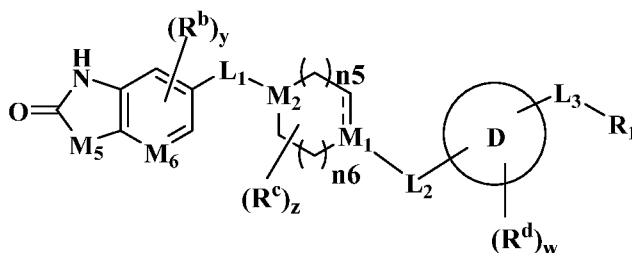
m 各自独立地为 0、1 或 2；

10 n 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；

p 各自独立地为 0 或 1；且

n1、n2、n3 和 n4 各自独立地为 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(III)所示：



(III)

其中，

--- 为单键或双键；

L_1 为键、 $-(CH_2)_n C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n (CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 或 $-(CR_{aa}R_{bb})_n O(CH_2)_{n1}-$ ；

20 L_2 为键或 $-(CH_2)_n (CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ ；

L_3 选自键、 $-(CH_2)_n C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n (CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n O(CH_2)_{n1}-$ 或 $-(CH_2)_n NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n-}$ ；

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基或炔基；

25 或， R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 任意两个链接形成一个环烷基；

M_1 为 N、C 或 CR_2 ；

M_2 为 N 或 CR_3 ；

M_5 为 $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、 $-CR_6R_7-O-$ 或 $-CR_6=N-$ ；

30 M_6 为 N 或 CR_{10} ；

R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

R_2 和 R_3 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被烷基取代的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；优选地， R_2 和 R_3 独立地为氢、氘、卤素、烷基或环烷基；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被烷基取代的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；优选地， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立地为氢、氘、卤素、氰基、烷基、炔基或环烷基；

或者， R_6 、 R_7 同相邻的碳原子相连形成环烷基，所述的环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

或者， R_6 、 R_8 同相邻的碳原子相连形成环烷基，所述的环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{b1} 、 R_{b2} 和 R_{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{c1} 、 R_{c2} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{d1} 、 R_{d2} 和 R_{d3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

w、y 和 z 各自独立地为 1、2、3 或 4；

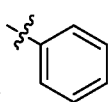
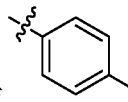
m 各自独立地为 0、1 或 2；

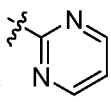

n 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；

n1 和 n2 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；

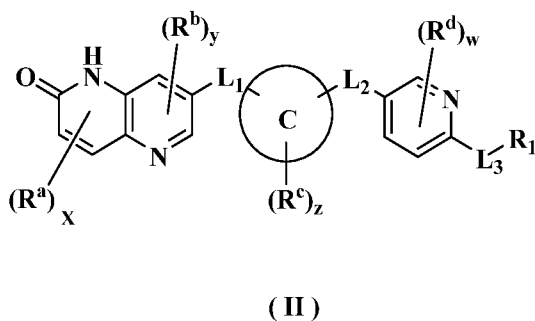
n5 和 n6 独立地为 0、1 或 2；

当 M_1 为 N， M_2 为 N 时，环 D 为非单环，且当环 D 为  时， R_1 不为氢；

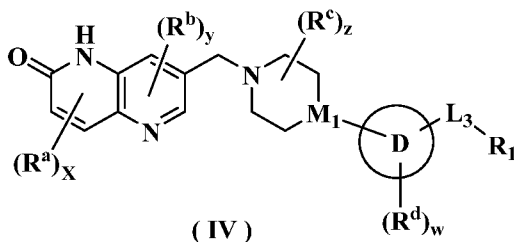
当 M_2 为 N， M_1 为 CH，环 D 为  或  时， R_1 不为氢；

当 M_1 为 N, M_2 为 CH, 环 D 为  时, R_1 不为氢;
 当  为双键, 且 M_1 为 C, M_2 为 N, 环 D 为苯基时, R_1 不为氢。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其
 5 特征在于, 所述化合物进一步如通式(II)所示:



4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其
 特征在于, 所述化合物进一步如通式(IV)所示:



10

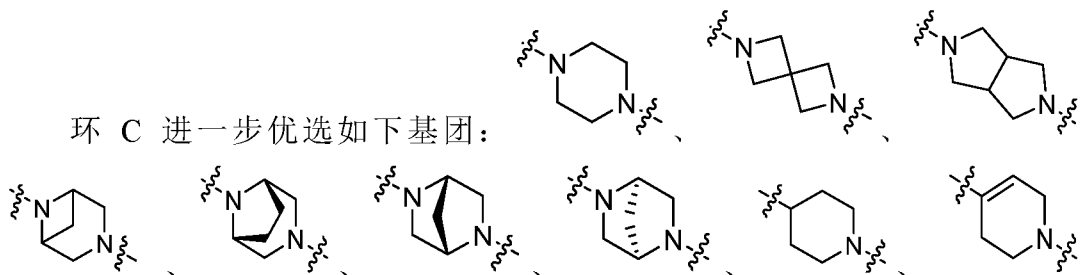
M_1 为 N 或 CR^a 。

5. 根据权利要求 1 或 3 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,
 其特征在于:

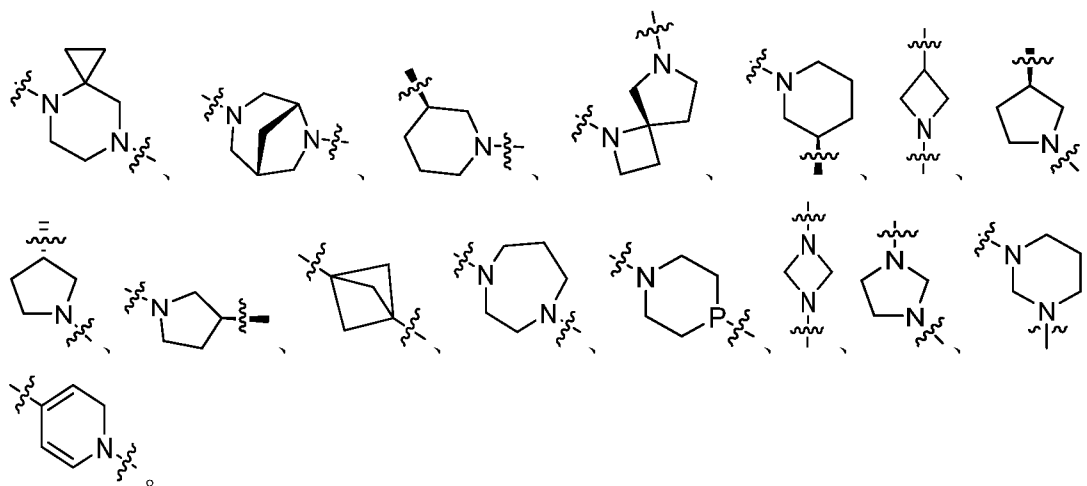
15

环 C 为 3-10 元杂环基; 更优选地, 环 C 为 4-8 元杂环基; 所述的 3-10 元杂
 环基和 4-8 元杂环基中的杂原子独立地选自氮、氧和硫, 杂原子的个数独立地为
 1、2 或 3; 优选地, 3-10 元杂环基和 4-8 元杂环基中的环独立地为单环、桥环、
 螺环、并环或稠环;

环 C 进一步优选如下基团:



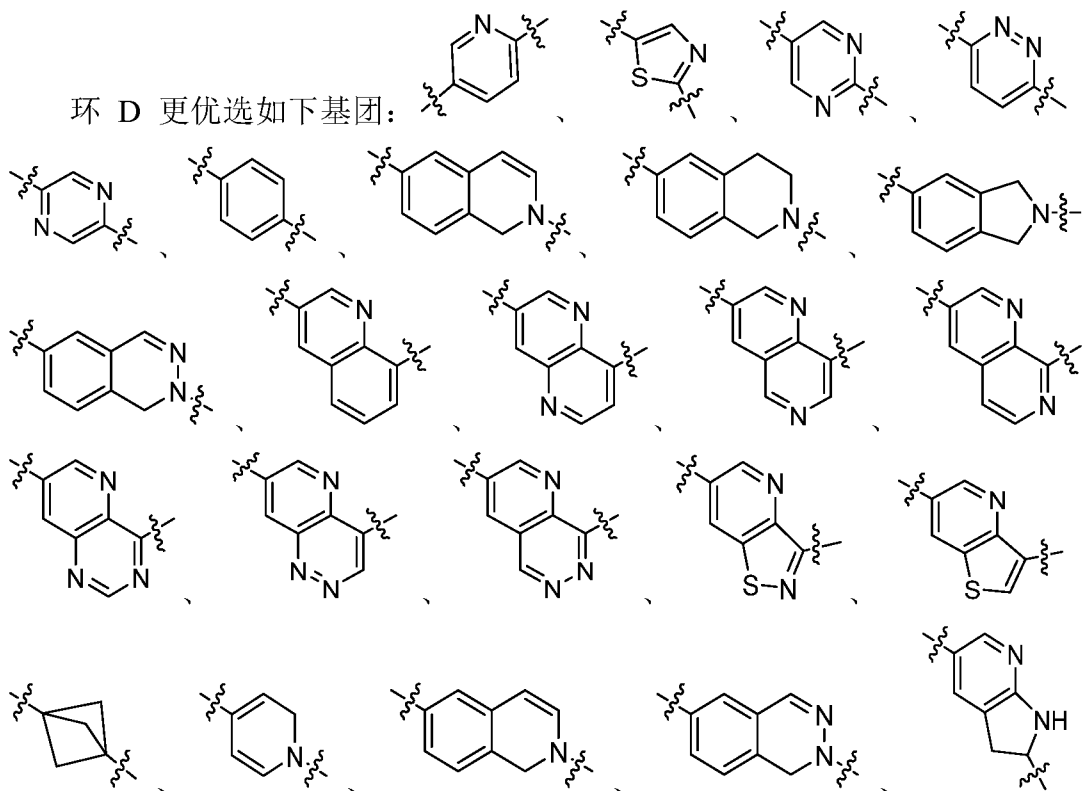
20



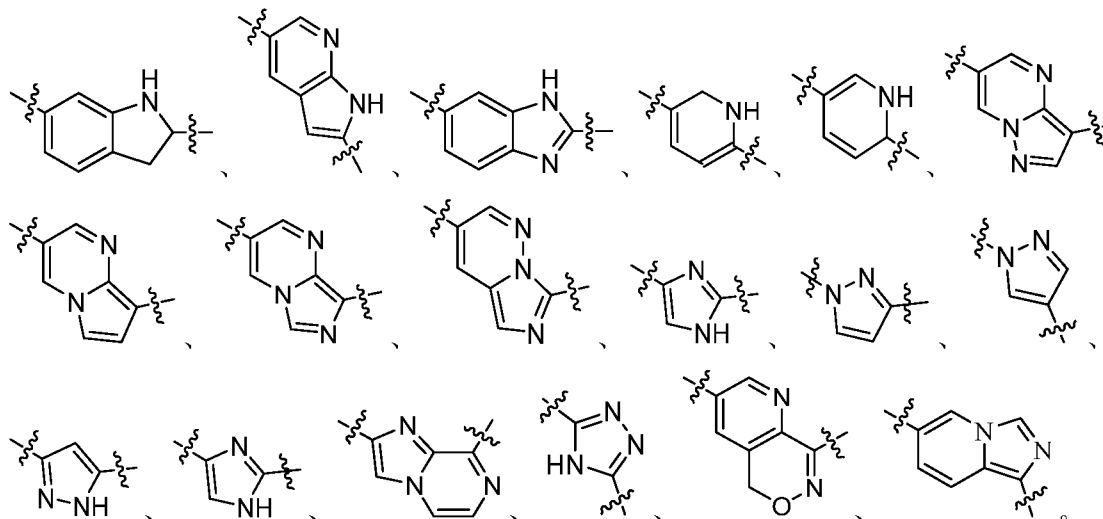
5 6. 根据权利要求 1、2 或 4 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于：

环 D 为 6-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；优选地，环 D 为 5 元杂芳环、6 元杂芳环、苯环、5 元杂芳环并 6 元杂芳环、6 元杂芳环并 6 元杂芳环、6 元杂芳环并 6 元杂环、6 元杂芳环并 5 元杂环、苯环并 5 元杂环、苯环并 6 元杂芳环、苯环并 6 元杂环；其中 3-14 元杂环基、6-10 元杂环基、5-10 元杂芳基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧和硫，杂原子的个数独立地为 1、2 或 3；

环 D 更优选如下基团：



15



- 5 7. 根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于：

R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、
 10 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、
 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，所
 15 述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，
 任选地可以进一步被羟基、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代、 C_{1-6}
 15 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基和 3-12 元杂环基中的一个或多个
 取代基所取代；

优选地， R_1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 20 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、
 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、
 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，所
 25 述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，
 任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多
 个取代基所取代；

R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、

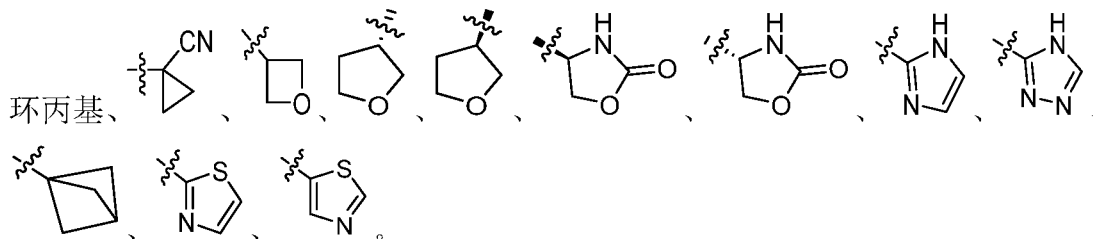
C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-O(CH₂)_nR₆₆、-OC(R₄₄R₅₅)_m(CH₂)_nR₆₆、-NR₄₄(CH₂)_nR₆₆、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nR₆₆、-(CH₂)_nOR₆₆、-(CH₂)_nSR₆₆、-(CH₂)_nC(O)R₆₆、
5 -(CH₂)_nC(O)OR₆₆、-(CH₂)_nS(O)_mR₆₆、-(CH₂)_nNR₄₄R₅₅、-(CH₂)_nC(O)NR₄₄R₅₅、-(CH₂)_nNR₄₄C(O)R₆₆ 和 -(CH₂)_nNR₄₄S(O)_mR₆₆，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 环烷基的一个或多个取代基所取代；

R₄₄、R₅₅ 和 R₆₆ 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 环烷基的一个或多个取代基所取代；
10

更优选地，R₁ 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；
15

进一步优选地，R₁ 选自氢、氘、氰基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、C₁₋₃ 烷基和 3-6 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；
20

更进一步优选地，R₁ 选自氢、-CH₃、-CD₃、-CH₂CN、乙基、甲氧基、氰基、



25 8. 根据权利要求 1、3~6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于：

R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-(CH₂)_nR_{a1}、
30 -(CH₂)_nOR_{a1}、-(CH₂)_nC(O)R_{a1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{a1}、-(CH₂)_nS(O)_mR_{a1}、-(CH₂)_nNR_{a2}R_{a3}、-(CH₂)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}、-(CH₂)_nNR_{a2}C(O)(CH₂)_nR_{a3}、-(CH₂)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR_{a2}(CH₂)_nR_{a3}、-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH₂)_nR_{a3} 和 -(CH₂)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、

C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基取代；

5 优选地，R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-(CH₂)_nR_{a1}、
 10 -(CH₂)_nOR_{a1}、-(CH₂)_nC(O)R_{a1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{a1}、-(CH₂)_nS(O)_mR_{a1}、-(CH₂)_nNR_{a2}R_{a3}、
 -(CH₂)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}、-(CH₂)_nNR_{a2}C(O)(CH₂)_{n1}R_{a3}、-(CH₂)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}、
 -(CH₂)_nC(O)NR_{a2}(CH₂)_{n1}R_{a3}、-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH₂)_{n1}R_{a3} 和 -(CH₂)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}，所
 15 述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、
 C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，
 任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₃ 烷基和 3-6 元杂环基中的一个或多个
 20 取代基取代；

R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、
 15 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、
 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯
 基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选
 20 地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个
 取代基取代；

更优选地，R^a 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、
 氨基、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

x 优选为 1、2 或 3。

25 9. 根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受
 受盐，其特征在于：

R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆
 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆
 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-(CH₂)_nR_{b1}、
 30 -(CH₂)_nOR_{b1}、-(CH₂)_nC(O)R_{b1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{b1}、-(CH₂)_nS(O)_mR_{b1}、-(CH₂)_nNR_{b2}R_{b3}、
 -(CH₂)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}、-(CH₂)_nNR_{b2}C(O)(CH₂)_{n1}R_{b3}、-(CH₂)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}、
 -(CH₂)_nC(O)NR_{b2}(CH₂)_{n1}R_{b3}、-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH₂)_{n1}R_{b3} 和 -(CH₂)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}，所
 35 述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、
 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，
 任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个
 40 取代基取代；

优选地, R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 和 $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$, 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-3} 烷基和 3-6 元杂环基中的一个或多个取代基取代;

R_{b1} 、 R_{b2} 和 R_{b3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基取代;

更优选地, R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基;

进一步优选地, R^b 独立地选自氢、F、 $-CF_3$ 、氰基、甲基、环丙基;

y 优选为 1。

10. 根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于:

R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基取代;

优选地, R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 烯

基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-(CH₂)_nR_{c1}、
 -(CH₂)_nOR_{c1}、-(CH₂)_nC(O)R_{c1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{c1}、-(CH₂)_nS(O)_mR_{c1}、-(CH₂)_nNR_{c2}R_{c3}、
 -(CH₂)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}、-(CH₂)_nNR_{c2}C(O)(CH₂)_{n1}R_{c3}、-(CH₂)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}、
 -(CH₂)_nC(O)NR_{c2}(CH₂)_{n1}R_{c3}、-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH₂)_{n1}R_{c3}、-(CH₂)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}，所述
 5 的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃
 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选
 地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₃ 烷基和 3-6 元杂环基中的一个或多个
 取代基取代；

R_{c1}、R_{c2} 和 R_{c3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、
 10 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、
 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨
 基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯
 基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选
 地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多个
 15 取代基取代；

更优选地，R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、
 氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基；

进一步优选地，R^c 独立地选自氢、氘、F、Cl、羟基、甲基、甲氧基、氧代
 和氰基；

20 z 优选为 1 或 2。

11. 根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可
 接受盐，其特征在于：

R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆
 25 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆
 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-(CH₂)_nR_{d1}、
 -(CH₂)_nOR_{d1}、-(CH₂)_nC(O)R_{d1}、-(CH₂)_nC(O)OR_{d1}、-(CH₂)_nS(O)_mR_{c1}、-(CH₂)_nNR_{d2}R_{d3}、
 -(CH₂)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}、
 -(CH₂)_nC(O)NR_{d2}(CH₂)_{n1}R_{d3}、-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH₂)_{n1}R_{d3}、-(CH₂)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}，所
 30 述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、
 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，
 任选地可以进一步被羟基、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷基和 3-12 元杂环基中的一个或多
 个取代基取代；

优选地，R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、
 35 氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃
 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-(CH₂)_nR_{d1}、

- $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{R}_{d3}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}\text{R}_{d3}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{d1}\text{R}_{d2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{d3}$ ，所
 述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、
 5 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，
 任选地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-3} 烷基和3-6元杂环基中的一个或
 多个取代基取代；

- R_{d1} 、 R_{d2} 和 R_{d3} 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、
 10 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基或5-12元杂芳基，所述的氨
 基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯
 基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基，任选
 地可以进一步被被羟基、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基中的一个或多个
 取代基取代；

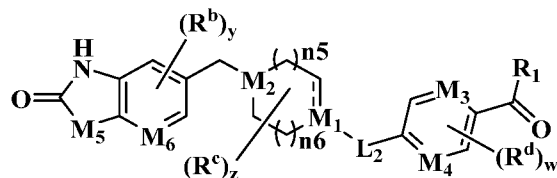
- 15 更优选地， R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、
 氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基；

进一步优选地， R^d 独立地选自氢、氘、环丙基、异丙基、氰基、F、Cl、甲
 基、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCD}_3$ 、甲氧基和氧代；

w 优选为1或2，更优选为1。

20

12. 根据权利要求1或2所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，
 其特征在于，所述化合物进一步如通式(VII)所示：



(VII)

其中，

- 25 L_2 为键或 O；

--- 为单键或双键；

M_1 为 C 或 CR_2 ；

M_2 为 N 或 CR_3 ；

M_3 为 N 或 CR_4 ；

- 30 M_4 为 N 或 CR_5 ；

M_5 为 $-\text{CR}_6\text{R}_7-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 、 $-\text{CR}_6=\text{CR}_8-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{NR}_8-$ 、 $-\text{NR}_8-\text{C}(=\text{O})-$ 、
 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}_6=\text{N}-$ ；

M_6 为 N 或 CR_{10} ;

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$;

5 R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基;

10 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

15 R^b 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

R^d 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

20 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立地为氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

25 或者， R_6 、 R_7 同相邻的碳原子相连形成 C_{3-6} 环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

或者， R_6 、 R_8 同相邻的碳原子相连形成 C_{3-6} 环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

n_5 和 n_6 独立地为 0、1 或 2；

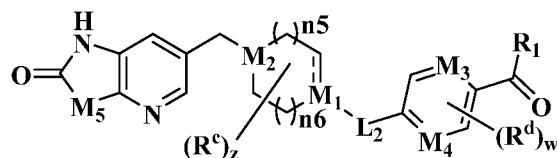
30 w 为 1 或 2，

y 为 1 或 2，

z 为 1 或 2，且

n 为 0、1、2 或 3。

35 13. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(VI)所示：



(VI)

其中，

L_2 为键或 O；

--- 为单键或双键；

5 M_1 为 C 或 CR_2 ；

M_2 为 N 或 CR_3 ；

M_3 为 N 或 CR_4 ；

M_4 为 N 或 CR_5 ；

M_5 为 $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、

10 $-CR_6R_7-O-$ 或 $-CR_6=N-$ ；

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ ；

15 R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

20 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

25 R^d 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

30 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、任选地被 C_{1-3} 烷基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

或者， R_6 、 R_7 同相邻的碳原子相连形成 C_{3-6} 环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基任选

地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

或者， R_6 、 R_8 同相邻的碳原子相连形成 C_{3-6} 环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基任选地被氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基和氨基中的一个或多个取代；

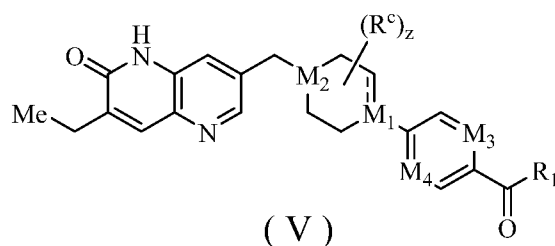
n_5 和 n_6 独立地为 0、1 或 2；

5 w 为 1 或 2，

z 为 1 或 2，且

n 为 0、1、2 或 3。

14. 根据权利要求 1 或 13 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受
10 盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(V)所示：



其中， \diagup 为单键或双键；

M_1 为 C 或 CR_2 ；

M_2 为 N 或 CR_3 ；

15 M_3 为 N 或 CR_4 ；

M_4 为 N 或 CR_5 ；

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ ；

20 R_{11} 、 R_{22} 和 R_{33} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

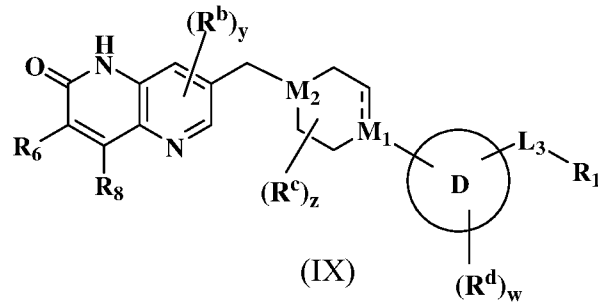
25 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地， R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

30 R^c 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

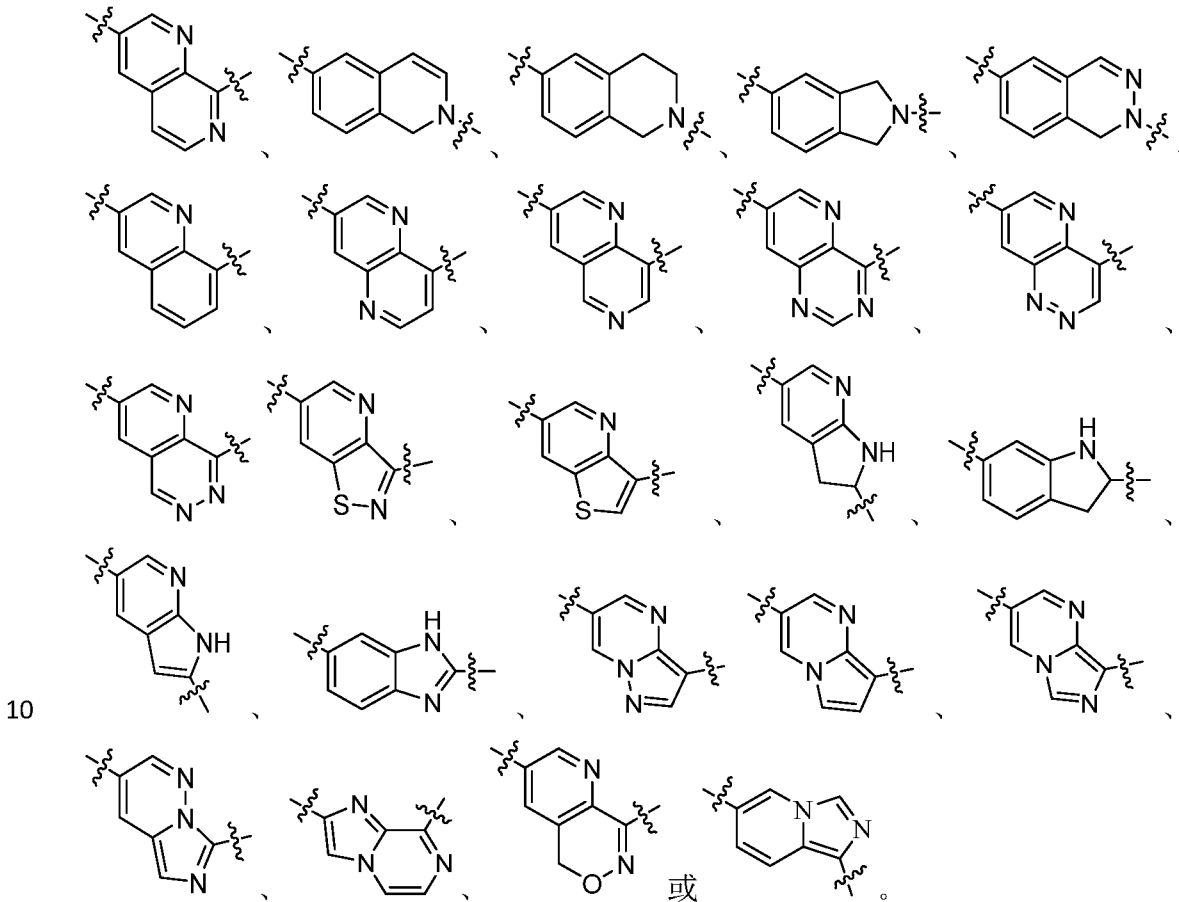
z 为 1 或 2，且

n 为 0、1、2 或 3。

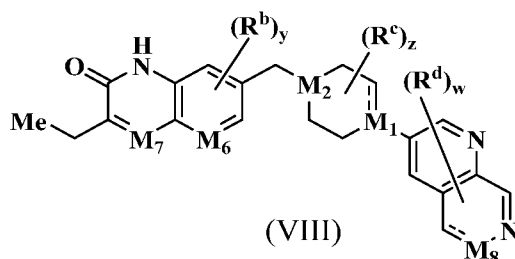
15. 根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(IX)所示：



5 其中，环 D 为 9-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 9-10 元杂芳基；优选为 6 元杂芳环并 6 元杂芳环、6 元杂芳环并 6 元杂环或 6 元杂芳环并 5 元杂环；更优选为



16. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(VIII)所示：



其中，

==代表单键或双键；

M₁ 为 N、C 或 CR₂；

5 M₂ 为 N 或 CR₃；

M₆ 为 N 或 CR₁₀；

M₇ 为 CR₁₂ 或 N；

M₈ 为 CR₁₃ 或 O；优选地，==M₈ 为 ==CR₁₃ 或 -O；

R₂、R₃、R₁₀、R₁₂ 和 R₁₃ 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、
 10 羟基、巯基、氰基、任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂
 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；优选地，R₂、R₃、R₁₀、R₁₂
 和 R₁₃ 相同或不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、
 15 任选地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代
 烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

R^b 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被
 一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆
 环烷基；优选为氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个
 或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

20 R^c 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一
 个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环
 烷基；优选为氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被一个或多
 个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

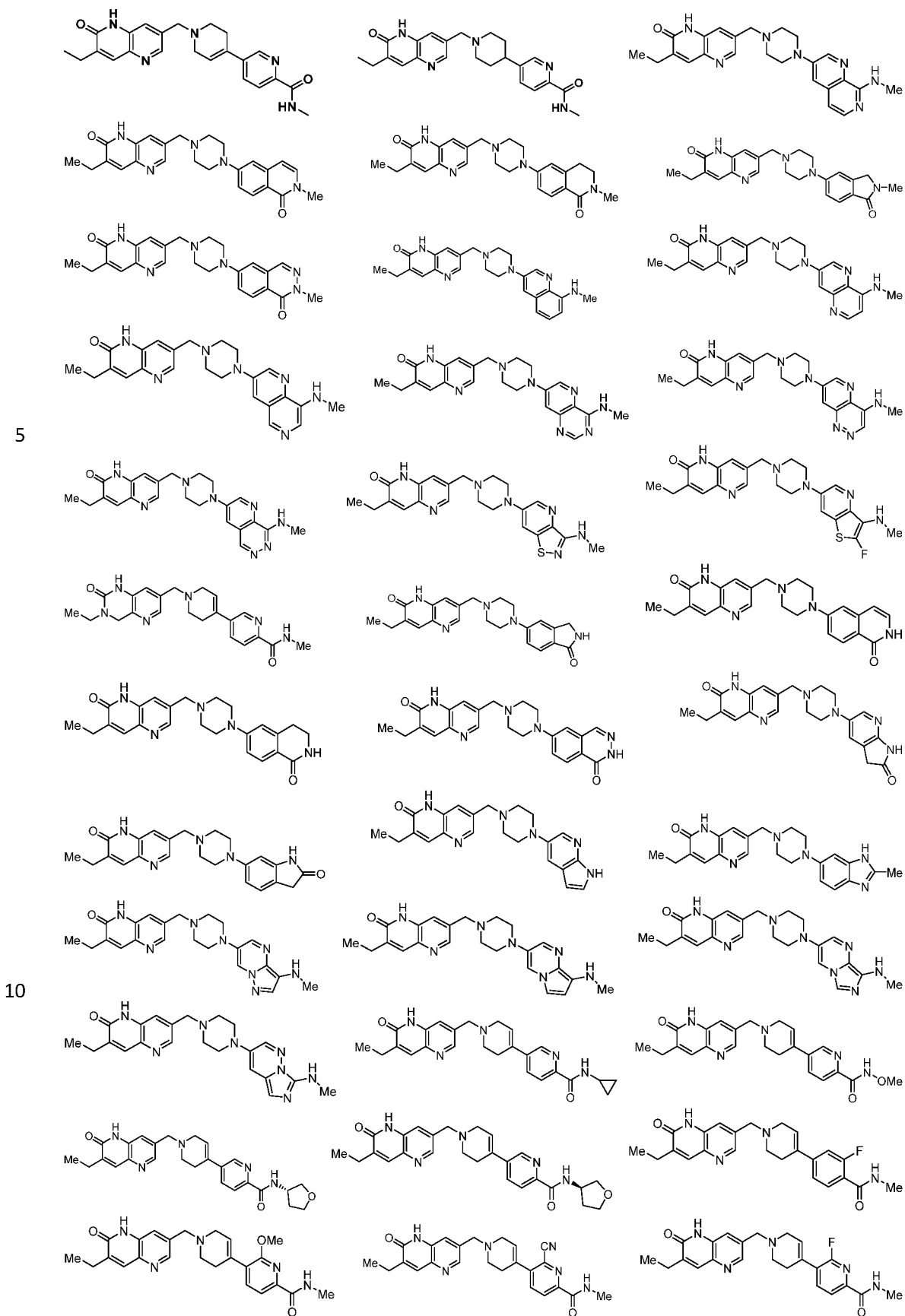
25 R^d 独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地被
 一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆
 环烷基所取代；优选为氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氧代、氰基、任选地
 被一个或多个 C₁₋₃ 烷基取代的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基所取
 代；

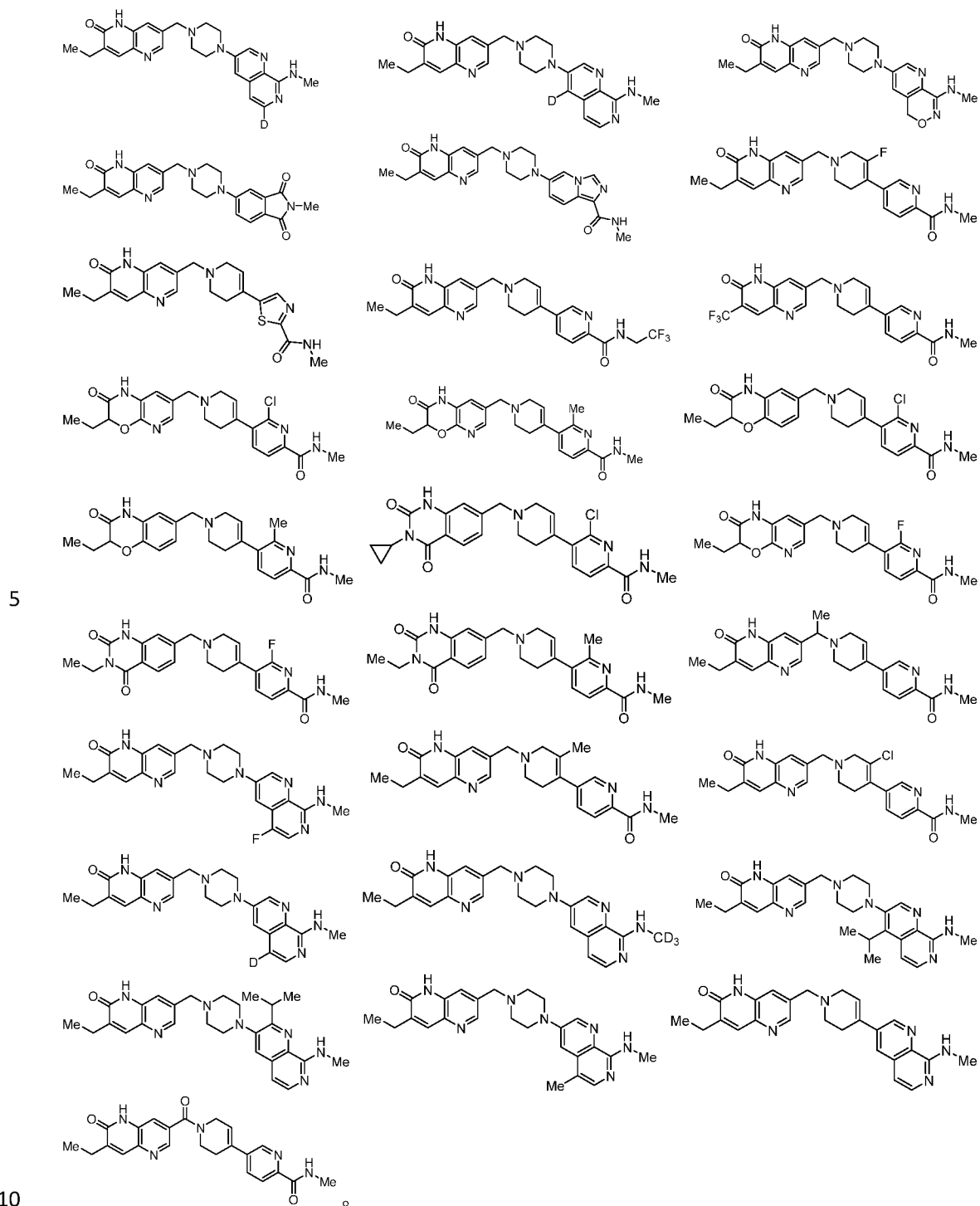
w、y 和 z 各自独立地为 1、2、3 或 4。

30

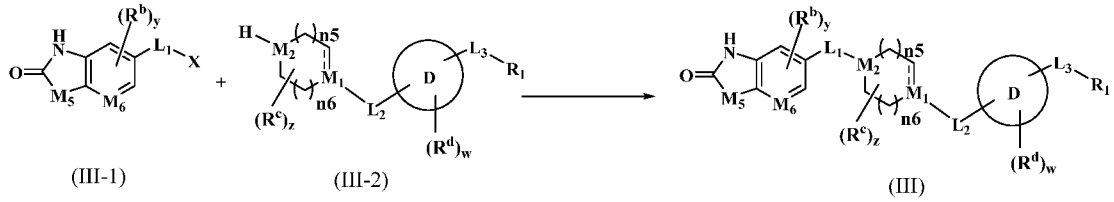
17. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

其特征在于，所述化合物的具体结构如下：





18. 一种通式(III)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于，将如通式(III-1)所示的化合物和如通式(III-2)所示的化合物进行如下所述的反应制备得到通式(III)所示化合物，

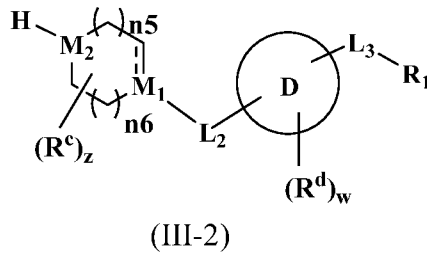


其中，X 为卤素，优选为氟、氯、溴或碘；

优选地，所述反应在碱和催化剂的条件下进行；所述的碱优选为 DIPEA；所述的催化剂优选为碘化钾；

5 //、M₁、M₂、M₄、M₆、R^b、R^c、R^d、L₁、L₂、L₃、R₁、环 D、n₅、n₆、y、z 和 w 同权利要求 2 所述。

19. 一种如通式(III-2)所示的化合物，



10 其中，//、M₁、M₂、R^c、R^d、L₂、L₃、R₁、环 D、n₅、n₆、z 和 w 同权利要求 2 所述。

20. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~17 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

15

21. 根据权利要求 1~17 任一所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 20 所述的药物组合物在制备 PARP 抑制剂药物中的应用；其中所述的 PARP 优选为 PARP1。

20

22. 根据权利要求 1~17 任一所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 20 所述的药物组合物在制备治疗癌症、缺血性疾病或神经退行性疾病中的应用；优选地，其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃癌、结直肠癌、胃肠癌和肺癌。

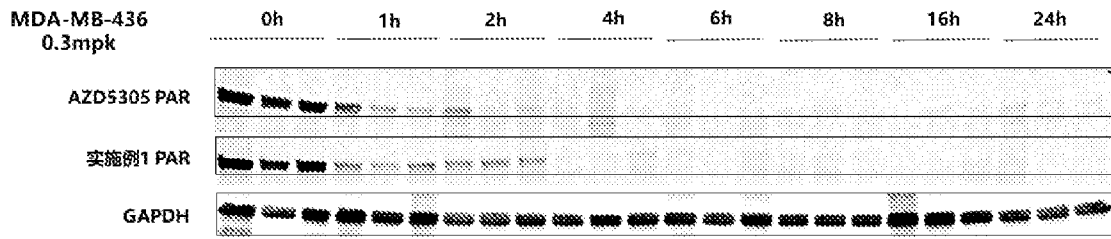


图 1

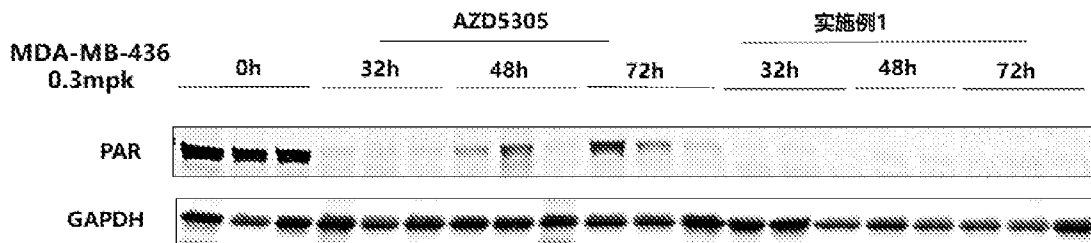


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/088466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN, 翰森生物医药, 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶, 肿瘤, 癌症, 氧代, 萘啶 4W 酮, 萘啶, 5H-1, 5-萘啶, PARP, Poly ADP Ribose Polymerase, cancer, tumor, tumor, tetrahydropyridine, naphthyridin+, oxo, 结构式检索, structural formula search.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012094992 A1 (BROWN, J. W. et al.) 19 April 2012 (2012-04-19) claims 1, 81, and 89, and description, pp. 38-42, 47-49, 62-64, 69-84, 90-96, 98-100, and 103-108	1-2, 5-11, 17-22
X	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 28 January 2021 (2021-01-28) claims 1 and 16-25, and description, pp. 16, 19, 54, and 55	1, 3-11, 20-22
X	CN 1219930 A (WARNER LAMBERT CO., LTD.) 16 June 1999 (1999-06-16) description, pp. 14-16 and 19-23	1-2, 5-11
X	CN 101006078 A (WYETH CORP.) 25 July 2007 (2007-07-25) claim 25, and description, paragraphs [0100], [0194], [0199], and [0202]	1-2, 5-11, 19
X	US 2006264429 A1 (BERTANI, B. et al.) 23 November 2006 (2006-11-23) description, paragraph [0680]	1-2, 5-11, 19
X	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV.) 30 April 2009 (2009-04-30) claims 1 and 7-13, and description, pp. 65 and 71	1-2, 5-12, 17-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 June 2022		Date of mailing of the international search report 25 July 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/088466

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012094992 A1 (BROWN, J. W. et al.) 19 April 2012 (2012-04-19) claims 1, 81, and 89, and description, pp. 38-42, 47-49, 62-64, 69-84, 90-96, 98-100, and 103-108	3-4, 12-16
A	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 28 January 2021 (2021-01-28) claims 1 and 16-25, and description, pp. 16, 19, 54, and 55	2, 12-19
A	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV.) 30 April 2009 (2009-04-30) claims 1 and 7-13, and description, pp. 65 and 71	3-4, 13-16

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **22**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claim 22 is an application of the compound according to any one of claims 1-17, a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or the pharmaceutical composition according to claim 20 in preparation of a drug for treating cancer, ischemic diseases or neurodegenerative diseases, relates to a living human or animal body, and belongs to a method for treating a disease. The present search was formed on the basis of a pharmaceutical use.
2. Claims Nos.: **1-2,18-22**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
 - [1] On the basis of current definitions of claims 1-2 and 18-19, a relatively wide scope of protection is summarized, search overflow occurs, and an effective search cannot be performed. Moreover, compounds in embodiments of the description only relate to a small part of the groups in said claims. Claims 1-2 and 18-19 are not supported by the description, and therefore do not comply with PCT Article 6. Similarly, claims 20-22 relating to compounds in claims 1-2 and 18-19 likewise do not comply with PCT Article 6. Therefore, the search and written opinion for all the claims started from claim 2 and were made by defining that L1 is methylene, and L2 is a bond.
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/088466

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2012094992	A1	19 April 2012	JP	2012522007	A	20 September 2012
				WO	2010111626	A2	30 September 2010
				EP	2415767	A1	08 February 2012
WO	2021013735	A1	28 January 2021	US	2021040084	A1	11 February 2021
				AU	2020318599	A1	10 March 2022
				UY	38793	A	26 February 2021
				CR	20220070	A	21 March 2022
				BR	112022000534	A2	10 May 2022
				AR	119424	A1	15 December 2021
				IL	289534	D0	01 March 2022
				KR	20220035941	A	22 March 2022
				CN	114144413	A	04 March 2022
				DO	P2022000006	A	15 March 2022
				CO	2022001590	A2	18 March 2022
				TW	202116750	A	01 May 2021
				CA	3145644	A1	28 January 2021
				EP	3999506	A1	25 May 2022
				CN	1219930	A	16 June 1999
CA	2253406	A1	04 December 1997				
ID	17266	A	18 December 1997				
IN	1001DEL2001	A	13 May 2011				
BG	102959	A	31 August 1999				
HU	9903758	A2	28 June 2000				
PA	8431101	A1	14 December 2001				
EA	199800987	A1	24 June 1999				
EE	9800417	A	15 June 1999				
HN	1997000075	A	30 July 1997				
SI	0906294	T1	30 April 2003				
BR	9709630	A	10 August 1999				
PL	330195	A1	26 April 1999				
IN	187318	A1	23 March 2002				
IN	517DEL2001	A	05 September 2008				
PE	69398	A1	02 December 1998				
JP	2000511534	A	05 September 2000				
DE	69718786	D1	06 March 2003				
TW	542833	B	21 July 2003				
CZ	384698	A3	17 March 1999				
IN	520DEL2001	A	07 July 2001				
IN	1548DEL1997	A	12 December 1998				
ES	2191180	T3	01 September 2003				
EP	0906294	A1	07 April 1999				
SV	1997000047	A	13 August 1998				
AR	008372	A1	19 January 2000				
GE	P20012389	B	10 December 2000				
NO	985531	L	27 November 1998				
CO	4940505	A1	24 July 2000				
AT	231846	T	15 February 2003				
DK	0906294	T3	05 May 2003				
HR	P970301	A2	30 April 1998				
NZ	332737	A	23 June 2000				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/088466

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				IN 187317 A1	23 March 2002
				AU 3072797 A	05 January 1998
				UY 24569 A1	27 August 2001
				PT 906294 E	30 June 2003
				RO 120845 B1	30 August 2006
				WO 9745419 A1	04 December 1997
				SK 162798 A3	11 June 1999
				IL 126895 D0	22 September 1999
CN	101006078	A	25 July 2007	CA 2570968 A1	26 January 2006
				CR 8799 A	28 August 2007
				AU 2005264996 A1	26 January 2006
				BR PI0512261 A	26 February 2008
				NO 20070294 L	28 February 2007
				JP 2008503469 A	07 February 2008
				ZA 200610589 B	30 July 2008
				KR 20070027584 A	09 March 2007
				MX PA06014798 A	22 June 2007
				WO 2006009734 A1	26 January 2006
				EC SP067090 A	26 January 2007
				RU 2007101544 A	10 August 2008
				EP 1758895 A1	07 March 2007
				US 2006019965 A1	26 January 2006
US	2006264429	A1	23 November 2006	US 2009076274 A1	19 March 2009
				AU 2003289888 A1	15 June 2004
				JP 2006513167 A	20 April 2006
				GB 0227240 D0	31 December 2002
				WO 2004046124 A1	03 June 2004
				EP 1562917 A1	17 August 2005
WO	2009053373	A1	30 April 2009	PL 2215075 T3	30 April 2014
				US 2010222348 A1	02 September 2010
				ES 2448870 T3	17 March 2014
				EP 2215075 A1	11 August 2010
				JP 2011500758 A	06 January 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/088466

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN, 翰森生物医药, 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶, 肿瘤, 癌症, 氧代, 萘啶 4W 酮, 萘啶, 5H-1,5-萘啶, PARP, Poly ADP Ribose Polymerase, cancer, tumor, tumur, tetrahydropyridine, naphthyridin+, oxo, 结构式检索。</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2012094992 A1 (BROWN JASON W等) 2012年4月19日 (2012 - 04 - 19) 权利要求1, 81, 89, 说明书第38-42, 47-49, 62-64, 69-84, 90-96, 98-100, 103-108页</td> <td>1-2, 5-11, 17-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年1月28日 (2021 - 01 - 28) 权利要求1, 16-25, 说明书第16, 19, 54, 55页</td> <td>1, 3-11, 20-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1219930 A (沃尼尔 朗伯公司) 1999年6月16日 (1999 - 06 - 16) 说明书第14-16, 19-23页</td> <td>1-2, 5-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101006078 A (惠氏公司) 2007年7月25日 (2007 - 07 - 25) 权利要求25, 说明书第[0100], [0194], [0199], [0202]段</td> <td>1-2, 5-11, 19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2006264429 A1 (BERTANI BARBARA等) 2006年11月23日 (2006 - 11 - 23) 说明书第[0680]段</td> <td>1-2, 5-11, 19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 权利要求1, 7-13, 说明书第65, 71页</td> <td>1-2, 5-12, 17-22</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	US 2012094992 A1 (BROWN JASON W等) 2012年4月19日 (2012 - 04 - 19) 权利要求1, 81, 89, 说明书第38-42, 47-49, 62-64, 69-84, 90-96, 98-100, 103-108页	1-2, 5-11, 17-22	X	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年1月28日 (2021 - 01 - 28) 权利要求1, 16-25, 说明书第16, 19, 54, 55页	1, 3-11, 20-22	X	CN 1219930 A (沃尼尔 朗伯公司) 1999年6月16日 (1999 - 06 - 16) 说明书第14-16, 19-23页	1-2, 5-11	X	CN 101006078 A (惠氏公司) 2007年7月25日 (2007 - 07 - 25) 权利要求25, 说明书第[0100], [0194], [0199], [0202]段	1-2, 5-11, 19	X	US 2006264429 A1 (BERTANI BARBARA等) 2006年11月23日 (2006 - 11 - 23) 说明书第[0680]段	1-2, 5-11, 19	X	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 权利要求1, 7-13, 说明书第65, 71页	1-2, 5-12, 17-22
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	US 2012094992 A1 (BROWN JASON W等) 2012年4月19日 (2012 - 04 - 19) 权利要求1, 81, 89, 说明书第38-42, 47-49, 62-64, 69-84, 90-96, 98-100, 103-108页	1-2, 5-11, 17-22																					
X	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年1月28日 (2021 - 01 - 28) 权利要求1, 16-25, 说明书第16, 19, 54, 55页	1, 3-11, 20-22																					
X	CN 1219930 A (沃尼尔 朗伯公司) 1999年6月16日 (1999 - 06 - 16) 说明书第14-16, 19-23页	1-2, 5-11																					
X	CN 101006078 A (惠氏公司) 2007年7月25日 (2007 - 07 - 25) 权利要求25, 说明书第[0100], [0194], [0199], [0202]段	1-2, 5-11, 19																					
X	US 2006264429 A1 (BERTANI BARBARA等) 2006年11月23日 (2006 - 11 - 23) 说明书第[0680]段	1-2, 5-11, 19																					
X	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 权利要求1, 7-13, 说明书第65, 71页	1-2, 5-12, 17-22																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年6月28日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年7月25日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>史博颖</p> <p>电话号码 86-(10)-53962169</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2012094992 A1 (BROWN JASON W2等) 2012年4月19日 (2012 - 04 - 19) 权利要求1, 81, 89, 说明书第38-42, 47-49, 62-64, 69-84, 90-96, 98-100, 103-108页	3-4, 12-16
A	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年1月28日 (2021 - 01 - 28) 权利要求1, 16-25, 说明书第16, 19, 54, 55页	2, 12-19
A	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 权利要求1, 7-13, 说明书第65, 71页	3-4, 13-16

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 22
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:
[1] 权利要求22的主题为根据权利要求1~17任一所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或权利要求20所述的药物组合物在制备治疗癌症、缺血性疾病或神经退行性疾病中的应用, 其涉及有生命的人体或动物体, 属于疾病的治疗方法, 本报告是基于制药用途的基础上作出的。
2. 权利要求: 1-2, 18-22
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
[1] 基于目前权利要求1-2和18-19的限定, 其概括了较宽的保护范围, 检索溢出, 无法进行有效的检索。而说明书实施例的化合物仅涉及上述权利要求中的少部分基团, 权利要求1-2和18-19没有得到说明书的支持, 不符合PCT6的规定。同理, 涉及上述权利要求中化合物的权利要求20-22也不符合PCT6的规定。因此, 所有权利要求的检索和书面意见是从权利要求2开始, 并限定L1为亚甲基、L2为键而作出。
3. 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/088466

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2012094992	A1	2012年4月19日	JP	2012522007	A	2012年9月20日
				WO	2010111626	A2	2010年9月30日
				EP	2415767	A1	2012年2月8日
WO	2021013735	A1	2021年1月28日	US	2021040084	A1	2021年2月11日
				AU	2020318599	A1	2022年3月10日
				UY	38793	A	2021年2月26日
				CR	20220070	A	2022年3月21日
				BR	112022000534	A2	2022年5月10日
				AR	119424	A1	2021年12月15日
				IL	289534	D0	2022年3月1日
				KR	20220035941	A	2022年3月22日
				CN	114144413	A	2022年3月4日
				DO	P2022000006	A	2022年3月15日
				CO	2022001590	A2	2022年3月18日
				TW	202116750	A	2021年5月1日
				CA	3145644	A1	2021年1月28日
				EP	3999506	A1	2022年5月25日
CN	1219930	A	1999年6月16日	KR	20000016151	A	2000年3月25日
				CA	2253406	A1	1997年12月4日
				ID	17266	A	1997年12月18日
				IN	1001DEL2001	A	2011年5月13日
				BG	102959	A	1999年8月31日
				HU	9903758	A2	2000年6月28日
				PA	8431101	A1	2001年12月14日
				EA	199800987	A1	1999年6月24日
				EE	9800417	A	1999年6月15日
				HN	1997000075	A	1997年7月30日
				SI	0906294	T1	2003年4月30日
				BR	9709630	A	1999年8月10日
				PL	330195	A1	1999年4月26日
				IN	187318	A1	2002年3月23日
				IN	517DEL2001	A	2008年9月5日
				PE	69398	A1	1998年12月2日
				JP	2000511534	A	2000年9月5日
				DE	69718786	D1	2003年3月6日
				TW	542833	B	2003年7月21日
				CZ	384698	A3	1999年3月17日
				IN	520DEL2001	A	2001年7月7日
				IN	1548DEL1997	A	1998年12月12日
				ES	2191180	T3	2003年9月1日
				EP	0906294	A1	1999年4月7日
				SV	1997000047	A	1998年8月13日
				AR	008372	A1	2000年1月19日
				GE	P20012389	B	2000年12月10日
				NO	985531	L	1998年11月27日
				CO	4940505	A1	2000年7月24日
				AT	231846	T	2003年2月15日
				DK	0906294	T3	2003年5月5日
				HR	P970301	A2	1998年4月30日
				NZ	332737	A	2000年6月23日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/088466

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				IN	187317	A1	2002年3月23日
				AU	3072797	A	1998年1月5日
				UY	24569	A1	2001年8月27日
				PT	906294	E	2003年6月30日
				RO	120845	B1	2006年8月30日
				WO	9745419	A1	1997年12月4日
				SK	162798	A3	1999年6月11日
				IL	126895	D0	1999年9月22日
CN	101006078	A	2007年7月25日	CA	2570968	A1	2006年1月26日
				CR	8799	A	2007年8月28日
				AU	2005264996	A1	2006年1月26日
				BR	PI0512261	A	2008年2月26日
				NO	20070294	L	2007年2月28日
				JP	2008503469	A	2008年2月7日
				ZA	200610589	B	2008年7月30日
				KR	20070027584	A	2007年3月9日
				MX	PA06014798	A	2007年6月22日
				WO	2006009734	A1	2006年1月26日
				EC	SP067090	A	2007年1月26日
				RU	2007101544	A	2008年8月10日
				EP	1758895	A1	2007年3月7日
				US	2006019965	A1	2006年1月26日
US	2006264429	A1	2006年11月23日	US	2009076274	A1	2009年3月19日
				AU	2003289888	A1	2004年6月15日
				JP	2006513167	A	2006年4月20日
				GB	0227240	D0	2002年12月31日
				WO	2004046124	A1	2004年6月3日
				EP	1562917	A1	2005年8月17日
WO	2009053373	A1	2009年4月30日	PL	2215075	T3	2014年4月30日
				US	2010222348	A1	2010年9月2日
				ES	2448870	T3	2014年3月17日
				EP	2215075	A1	2010年8月11日
				JP	2011500758	A	2011年1月6日